Aus dem Fettstoffwechsellabor (Leiter: Prof. Dr. W. Schwartzkopff)
der Med. Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend (Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)

Zur Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien mit Hilfe der Lipidelektrophorese auf Cellulose-Acetat-Folie und Agarose-Agar

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Christian Dammer

aus Berlin

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0016

Aus dem Fettstoffwechsellabor (Leiter: Prof. Dr. W. Schwartzkopff)
der Med. Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend (Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)

Zur Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien mit Hilfe der Lipidelektrophorese auf Cellulose-Acetat-Folie und Agarose-Agar

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Christian Dammer

aus Berlin

Referent: Prof.Dr.W.Schwartzkopff

Korreferent: Prof.Dr. Borner

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. Februar 1974

A b k ü r z u n g e n

Apo	Apolipoproteine
CAF	Cellulose-Acetat-Folie
GC	Gesamtcholesterin
GL	Gesamtlipide
HCH	Hypercholesterinämie
HDL	high density Lipoprotein
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTG	Hypertriglyzeridämie
LDL	low density Lipoprotein
L-EPH	Lipid-Elektrophorese
LP	Serumlipoproteine
NP	Normalpersonen
PHLA	Postheparin-Lipolytische Aktivität
rel.%	Relativprozent
VLDL	very low density Lipoprotein
VK	Variationskoeffizient
mg%	mg/1oo ml

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	1. Bedeutung von Hyperlipoproteinämien (HLP)	3
	2. Einteilung der Serumlipoproteine (LP)	5
	2.1 Ultrazentrifugation	7
	2.2 Lipidelektrophorese	10
	2.3 Apolipoproteine	11
	3. Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON	17
	3.1 Hyperlipoproteinämie Typ I	17
	3.2 Hyperlipoproteinämie Typ II^{a} und IIb	20
	3.3 Hyperlipoproteinämie Typ III	23
	3.4 Hyperlipoproteinämie Typ IV	25
	3.5 Hyperlipoproteinämie Typ V	27
II.	METHODIK	30
	1. Probandengut	30
	2. Einteilung in Normo- und Hyperlipoproteinämien	31
	3. Aufbereitung der Sera	33
	3.1 Triglyzeridbestimmung	33
	3.2 Gesamtcholesterinbestimmung	33
	3.3 Gesamtlipidbestimmung	33
	3.4 Lipidelektrophorese (L-EPH)	34
	4. Densitometrie	38
	5. Statistik	40
III.	ERGEBNISSE des methodischen Teils	
	1. Vergleich der Lipid-Elektrophorese (L-EPH) auf Cellulose-Acetat-Folie (CAF) und in Agarose-Agar	43
	1.1 Reproduzierbarkeit der Lipid-Elektropherogramme	44
	1.2 Trennungsweite der LP-Banden	47
	1.3 Scharfrandigkeit der LP-Banden	47

Seite

1.4 Intensität der α-LP-Bande 48

1.5 Anfärbbarkeit des Trägermediums 48

1.6 Trennungsvermögen auf CAF und in Agarose-Agar für Sera mit pathologischer Lipidkonzentration 48

1.7 Auftreten von zusätzlichen Banden 52

2. Quantitative Auswertung und Vergleich der beiden Elektrophoreseverfahren bei Normalpersonen (NP) 54

3. Quantitative Auswertung und Vergleich beider Elektrophoreseverfahren bei Patienten mit HLP vom Typ IIa und Typ IV 59

IV. ERGEBNISSE des klinischen Teils

1. Abhängigkeit des Gesamtcholesterins (GC) von Alter und Geschlecht bei Normal - personen (NP) 61

2. Verhalten der Triglyzeride (TG) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei Normalpersonen (NP) 63

3. Verhalten der Gesamtlipide (GL) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei Normalpersonen (NP) 65

4. Ergebnisse der Lipidelektrophorese (L-EPH) auf Cellulose-Acetat-Folie (CAF) bei Normalpersonen 67

4.1 Relativprozente (rel.%) der Lipoprotein-(LP)-Fraktionen 67

4.2 Absolute Lipidmenge in den LP-Fraktionen (mg%) 69

5. Relativer und absoluter Lipidgehalt der ß- und prä-ß Lipoproteinfraktion als Funktion der Serum-Cholesterin- bzw. Serum-Triglyzerid-Konzentration 72 72

5.1 Beziehung zwischen GC (mg%) und der ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei NP 73

5.2 Beziehung zwischen Serum-TG-Konzentration (mg%) und der prä-ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei NP 77

5.3 Beziehung zwischen GC-Konzentration (mg%) und der ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei Hyperlipoproteinämien vom Typ IIa, IIb und IV 81

Seite

5.4 Beziehung zwischen TG-Konzentration (mg%) und der prä-ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei Hyperlipoproteinämien vom Typ IIa, IIb und IV 83

6. Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien (HLP) 89

IV. DISKUSSION 95

1. Normalwerte der L-EPH 97

2. Alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen der LP-Fraktion bei der L-EPH 100

3. Korrelation von TG und GC im Serum mit prä-ß-LP und ß-LP-Fraktion der L-EPH 101

V. ZUSAMMENFASSUNG 113

VI. LITERATUR 117

Abbildungen Seite

Abb.1 7a
Abb.2 13a
Abb.3 18a
Abb.4 2oa
Abb.5 23a
Abb.6 25a
Abb.7 29
Abb.8 45
Abb.9 46
Abb.10 46
Abb.11 49
Abb.12 50
Abb.13 51
Abb.14 52
Abb.15 58
Abb.16 58
Abb.17 75
Abb.18 76
Abb.19 79
Abb.20 80
Abb.21 82a
Abb.22 85
Abb.23 85

Tabellen	Seite
Tab.1	9
Tab.2	12
Tab.3	38
Tab.4	55
Tab.5	56
Tab.6	59
Tab.7	62
Tab.8	64
Tab.9	66
Tab.10	68
Tab.11	70
Tab.12	88
Tab.13	88a
Tab.14	9o
Tab.15	92
Tab.16	94
Tab.17	99
Tab.18	1o5
Tab.19	110
Tab.20	111
Tab.21	112a

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren haben Hyperlipoproteinämien (HLP) in zunehmendem Maße das Interesse der theoretischen und der klinischen Medizin gewonnen. Begünstigt wurde diese Entwicklung einerseits durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Proteinforschung und andererseits durch die Ergebnisse vieler Reihenuntersuchungen, die erkennen lassen, daß erhöhten Lipidwerten im Serum eine wesentliche Rolle in der Ätiologie arteriosklerotischer Erkrankungen zukommt (KANNEL et al.,1961; ALBRINK, 1962; BROWN,D.F. et al.,1965; CRAMER et al.,1966; STAMLER et al.,1966; FREDRICKSON et al.,1967; BORRIE,1969).

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein,

erstens an Hand der Literatur der letzten zwanzig Jahre

a) die Bedeutung von HLP aufzuzeigen,

b) eine Zusammenfassung über die physikochemische Zusammensetzung und die Differenzierung der Serumlipoproteine unter Berücksichtigung ihres Proteinanteils zu geben und

c) einen Überblick über die bis jetzt gültige Einteilung der HLP in die von FREDRICKSON vorgeschlagenen fünf Typen zu vermitteln;

zweitens sollen im methodischen Teil dieser Arbeit die Unterschiede zweier gebräuchlicher Lipidelektrophoreseverfahren - der Lipidelektrophorese (L-EPH) auf Cellulose-Acetat-Folie (CAF) und der in Agarose-Agar - herausgestellt werden. Dies soll insbesondere geschehen hinsichtlich der Fragen, welcher der beiden L-EPH-Arten für Routinebelange der Vorzug zu geben ist,

und welche Aussagekraft der densitometrischen Auswertung der Lipidelektropherogramme zukommt;

drittens soll im klinischen Teil durch Messung der Triglyzeride (TG), des Gesamt-Cholesterins (GC), der Gesamtlipide (GL) und Ausführung der L-EPH im Serum eines größeren Probandenguts zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

a) Besteht eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des GC, der TG und der GL bei Normalpersonen (NP)?
b) Welche Normalverteilung ergibt sich für die mittels L-EPH gewonnenen drei Lipoprotein-Fraktionen bei densitometrischer Auswertung der Lipidelektropherogramme, und besteht eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit?
c) Lassen sich Beziehungen zwischen dem relativen und absoluten Lipidgehalt der ß- bzw. prae-ß-LP-Fraktion und der GC- bzw.TG-Konzentration im Serum von NP und von Personen mit HLP feststellen und statistisch sichern?
d) Mit welcher Häufigkeit von HLP ist unter dem Krankengut einer poliklinischen Ambulanz überhaupt zu rechnen,und welchen Anteil daran haben die fünf verschiedenen Hyperlipoprotein-Typen ?

1. Bedeutung von Hyperlipoproteinämien (HLP)

Definitionsgemäß liegt eine Hyperlipämie vor, wenn eine oder mehrere Fraktionen der Serumlipide pathologisch erhöht sind. Diese Einteilung der Hyperlipämien nach dem jeweils vermehrten Lipid (z.B.Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie) wurde zugunsten einer Nomenklatur in den Hintergrund gedrängt, die auf der Veränderung der Lipoproteinkonzentration basiert (z.B.Hyper-ß-Lipoproteinämie). Diese Nomenklatur trägt den Fortschritten und Erkenntnissen der Proteinforschung der letzten zwanzig Jahre Rechnung, daß

die wasserunlöslichen Lipide im Plasma transportiert werden, indem sie makromolekulare Komplexe mit spezifischen Proteinen, den sog.Apolipoproteinen, eingehen und

sich hinter dem Syndrom Hyperlipämie eine Anzahl eigenständiger Krankheiten verbergen ,die sich sowohl pathogenetisch als auch durch das Muster der Serumlipoproteine voneinander unterscheiden. Diesen Lipoproteinen nämlich kommt sowohl bei den primären (familiären) wie auch den sekundären Hyperlipämien eine zentrale Stellung zu:

Alle Hyperlipämieformen gehen mit Änderungen oder Verschiebungen der Serumlipoproteinfraktionen einher. Man spricht daher nur noch von Hyperlipoproteinämien (HLP) (FREDRICKSON et al.,1967; SEIDEL, 1971).

Ergebnisse epidemiologischer und klinischer Langzeit - studien zeigen, daß bei Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose oft eine HLP nachgewiesen werden kann (CHAPMAN u.MASSEY,1964; DAYTON et al.,197o; DOYLE,1963; EPSTEIN,1965; KANNEL et al.,1961; STAMLER, 1967). Sie weisen somit auf die Bedeutung hin, welche erhöhte Serumlipidwerte als gravierende Risikofaktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose - besonders der Koronarsklerose - neben familiärer Disposition, Adipositas, Diabetes mellitus, Myxödem, Hypertonie und Rauchen

besitzen (DOYLE, 1966). Ganz evident wird der Zusammenhang zwischen erhöhten Lipidwerten im Serum und arteriosklerotischen Veränderungen der Koronarien bzw. der peripheren Gefäße durch die frühzeitige Arteriosklerose bei Patienten mit genetisch bedingten schweren Formen von HLP (FREDRICKSON et al.,1967; BORRIE,1969; SLACK,1969). Prospektive Studien machen sogar wahrscheinlich, daß auch leichte Formen einer HLP ein erhöhtes Risiko für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen bedeuten:so konnten FREDRICKSON et al.durch Angiographie bei klinisch noch symptomlosen Patienten Koronarverengungen nachweisen und bei ihnen im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe in einem weitaus höheren Prozentsatz abnorme Lipoproteinmuster finden. Nicht nur die Erhöhung des Cholesterins ist mit vermehrtem Risiko belastet (KANNEL et al.,1961; STAMLER et al., 1966), sondern ebenso sind Personen mit einer Hypertriglyzeridämie von erhöhtem Infarktrisiko bedroht (BROWN, D.F.,et al.,1965;CARLSON,196o; HAYES u.NELL,1964; ALBRINK,1962; CRAMER et al.,1966; CROWLEY,1971), da sie ebenfalls eine stärkere Tendenz als Gesunde zeigen, an Koronarsklerose zu erkranken.

In einigen Langzeitstudien konnte der Schweregrad einer HLP durch diätetische Maßnahmen oder durch Verabreichung von Medikamenten (STRISOWER,1963) signifikant gesenkt werden. Es erhebt sich hiermit die wichtige Frage, ob es somit auch bei Menschen möglich sein könnte, durch Lipidsenkende Maßnahmen die Rate an Koronararterienerkrankungen durch Hinauszögern oder Aufhalten der Arteriosklerose zu senken, wie es schon an Tierversuchen gezeigt werden konnte (KATZ u.STAMLER,1953; KATZ et al.,1958). Einige Berichte über klinische Untersuchungen geben zur Ermutigung Anlaß (STAMLER et al.,1963; REMMEL et al.,1969; MORRISON,196o). LEREN z.B. konnte sehr überzeugend darlegen, daß in einer Gruppe von Patienten mit Herzinfarkt durch Cholesterin-senkende Diät Re-Infarkte fast zur Hälf-

te weniger auftraten als in einer Kontrollgruppe. Da die Mehrzahl der HLP klinisch keine Symptome macht, beginnt die Therapie erst in dem Stadium der Erkrankung, wenn eine Koronarinsuffizienz, ein Herzinfarkt oder ein Verschluß eines peripheren Gefäßes auftritt. Entscheidend aber wäre, schon frühzeitig nach dem Risikofaktor HLP zu fahnden. Welch wichtige Aufgabe damit der präventiven Medizin zufallen kann, indem mit einfachen Laboruntersuchungen nach HLP gefahndet und gefährdete Personen erkannt werden, mögen folgende Zahlen dokumentieren: In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahre 1952 13 000 Todesfälle an Herzinfarkt registriert; die Mortalität einer arteriosklerotischen Herzerkrankung bei 45 - 54-jährigen Männern in den Jahren 1957 bis 1967 nahm um 34% zu (Gesundheitsbericht der Bundesregierung, Drucksache VI/1967). Insgesamt gibt die WHO einen Weltdurchschnitt von 45,5% an der Gesamttodesrate durch Herzinfarkte an.

2. Einteilung der Serumlipoproteine (LP)

Lipide sind eine heterogene Gruppe natürlich vorkommender Substanzen mit ähnlichen Löslichkeitseigenschaften in Fettlösungsmitteln wie Äther, Äthanol, Azeton oder Chloroform. Zu den im Serum vorkommenden Lipiden zählen:

1. Cholesterin [freies Cholesterin (25-3o%) und seine Ester (7o-75%)]
2. Phospholipide [Lecithin ca.7o%, Sphingomyelin ca. 18%, Rest: Lysolecithin, Kephalin, Lysokephalin, Inosit-Phosphatid, Plasmalogen (ca.12%)]
3. Glyzeride: hauptsächlich Triglyzeride in sehr geringer Menge Mono- und Diglyzeride
4. Freie Fettsäuren: die wichtigsten sind:

Palmitinsäure	(C - 16)
Palmitoleinsäure	(C - 16:1)
Stearinsäure	(C - 18)
Ölsäure	(C - 18:1)
Linolsäure	(C - 18:2)
Arachidonsäure	(C - 2o:4)

daneben kommen noch

Laurinsäure (C - 14)und
Linolensäure (C - 18:3)

vor.

5. Sonstige Serumlipide: (geringe Konzentration)
Cerebroside
Carotinoide
Vitamin A und
bestimmte Steroide.

Alle Lipide - und somit auch die im Serum vorkommenden - sind wasserunlöslich. Durch ihre Bindung an spezifische Proteine zu einem makromolekularen Protein-Lipid-Komplex werden sie wasserlöslich und somit im Serum transportfähig gemacht. Als erster nahm 19ol NERKING das Vorhandensein von Protein-Lipid-Komplexen als wahrscheinlich an, aber erst 1929 gelang es MACHEBOEUF,eine Lipoproteinfraktion konstanter Protein-Lipid-Zusammensetzung aus Pferdeserum zu isolieren. Heute steht fest, daß die LP eine heterogene Gruppe von Verbindungen darstellen, die sich in Dichte, Zusammensetzung, Sedimentation, elektrophoretischer Beweglichkeit, immunchemischen Eigenschaften und Stoffwechsel unterscheiden. Die Hauptschwierigkeiten bei der Erforschung der LP liegen in der Heterogenität der mit den heutigen Methoden isolierbaren Fraktionen (FREDRICKSON et al.,1967; LEVY u.FREDRICKSON,1965).

Die physikochemischen und chemischen Eigenschaften der LP sind bestimmt durch ihre Protein-Lipid-Zusammensetzung. Die Dichte und die elektrophoretische Mobilität der LP sind die Grundlage zweier üblicher Einteilungssysteme, nämlich der Trennung der LP mittels analytischen oder präparativen Ultrazentrifuge und mittels der Lipidelektrophorese (L-EPH).

2.1 Ultrazentrifugation

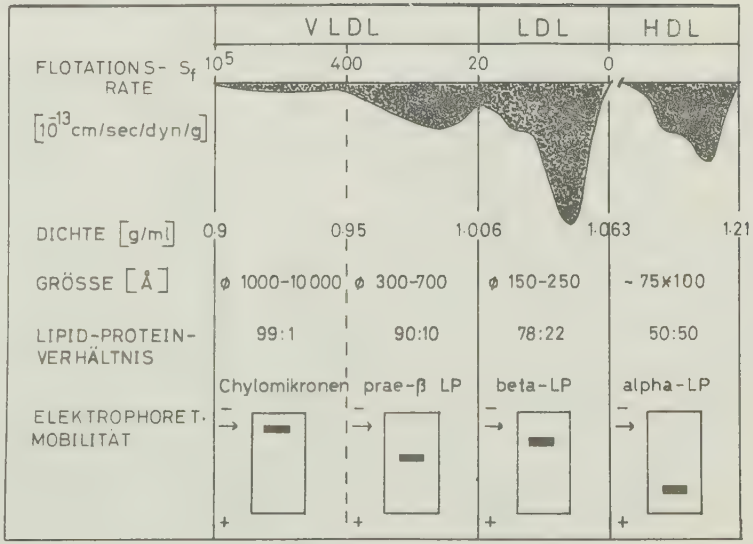
Durch Ultrazentrifugation kann man die LP in prinzipiell drei Gruppen fraktionieren, wie dies als erste die Arbeitsgruppe um GOFMAN (de LALLA u.GOFMAN,1954; GOFMAN et al.,1949; LINDGREN et al.,1951) und später SCANU (1965) und andere Untersucher (FREDRICKSON et al.,1967; FURMAN et al.,1961; EWING et al.,1965) durchführten. Das Prinzip der Ultrazentrifuge beruht darauf, daß die LP-Fraktionen von unterschiedlicher Dichte sind (d = o,92 - 1,21 g/ml) und daß deshalb bei Ultrazentrifugation das LP-Spektrum gewisse charakteristische Konzentrationsmaxima und -minima aufweist. Die Konzentrationsminima gelten als Grenzen der einzelnen Dichteklassen. Ebenso von GOFMAN u.Mitarb. wurde der Begriff der Flotationsrate (S_f = Flotationseinheit nach SVEDBERG) eingeführt. Er ist Ausdruck der Flotation der LP im Zentrifugalfeld in einer NaCl-Lösung mit der Dichte d = 1,o63 g/ml bei 26°C. Der S_f-Wert ist dabei eine Funktion von Dichte, Größe und Form der LP, er hat die Dimension $S_f = 1o^{-13}$ cm/sec/Dyn/g.
Es lassen sich mittels der Ultrazentrifuge folgende LP-Klassen unterscheiden:

1. Very low density LP (VLDL), die eine Dichte von o,9 - 1,oo6 g/ml (S_f $1o^5$ - 2o) besitzen. In dieser Fraktion lassen sich entsprechend einem Konzentrationsminimum bei S_f 4oo im Bereich von S_f $1o^5$ - 4oo die Chylomikronen abgrenzen.

2. Low density LP (LDL) mit einer Dichte von 1,oo6 - 1,o63 g/ml (S_f 2o-o).

3. HIGH density LP (HDL), deren Dichte von 1,o63 - 1,21 g/ml reicht. Dieser Gruppe ist kein S_f-Wert zugeordnet, da dieser negativ sein müßte, da man die S_f-Werte auf die Dichte von 1,o63 g/ml bezieht. (Abb.1)

ABB. 1: Einteilung der Lipoproteine



Dieses klassische Einteilungsschema kann noch erweitert werden. ALAUPOVIC und Mitarb. berichteten 1966 über Lipoproteine sehr hoher Dichte (VHDL), deren Dichte größer als 1,21 g/ml ist. Diese Fraktion läßt sich mit Anti-HDL-Serum immunologisch nachweisen (LEVY u.FREDRICKSON, 1964) und soll ungefähr 8% aller im Serum vorkommender Phospholipide ausmachen(PHILLIPS,1959). Außerdem könnte man das Albumin (d$>$1,21 g/ml) als Serumlipoprotein bezeichnen, da bekannt ist, daß freie Fettsäuren und Phospholipide (besonders Lysolecithin) an Albumin gebunden transportiert werden (SEIDEL,1969; SEIDEL et al.,197o). Mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifuge war es auch möglich, die einzelnen LP-Fraktionen quantitativ zu bestimmen.
Tab.1 (S.9) zeigt die Normalkonzentrationen, wie sie verschiedene Arbeitsgruppen gefunden haben.
Es ergeben sich eindeutige Unterschiede in der Konzentration der LP-Klassen von Normalpersonen bei verschiedenen Rassen und zwischen den Geschlechtern (ONCLEY,1963; ONCLEY u.HARVIE,1969). Frauen haben eine höhere Konzentration der HDL als Männer und niedere Konzentrationen an VLDL und LDL. Ebenso ist eine Altersabhängigkeit der LP-Fraktionen festzustellen. Die LDL steigen mit zunehmendem Alter an. Das Maximum wird bei den Männern zwischen dem 45.und 5o., bei den Frauen zwischen dem 55.und 6o.Lebensjahr erreicht. Ähnlich verhalten sich die VLDL, während die HDL keine eindeutige Altersabhängigkeit zeigen.

Autoren		VLDL[+]	LDL	HDL
		mg / 1oo ml		
FREDRICKSON et al.(197o)		15o	425	27o
MILLS et al. (1969)		3oo - 399	35o - 45o	++)
GOFMAN et al. (1954)	♂	13o ± 51	351 ± 83	++)
	♀	65 ± 29	325 ± 74	++)
MILLS u. WILKINSON (1966)	♂	149 ± 85	3o4 ± 9o	++)
	♀	53 ± 37	31o ± 8o	++)
De LALLA (1967)	♂	112 ± 59	362 ± 88	++)
	♀	53 ± 32	313 ± 7o	++)
EWING et al.(1965)	♂	129 ± 122	439 ± 99	3oo ± 83
	♀	58 ± 63	389 ± 79	457 ±115

+) VLDL S_f 4oo - 2o

++) nicht angegeben

Tab.1: Konzentration der Lipoproteinklassen

2.2 Lipidelektrophorese

Bedingt durch die unterschiedliche Zusammensetzung des Proteinanteils der LP lassen sich die vier Dichtefraktionen der UZ im elektrischen Feld voneinander trennen und mittels Fettfarbstoffen - gebräuchlich sind Ölrot O und Sudanschwarz - ebenfalls in vier Banden trennen. Die im Augenblick nebeneinander verwendeten Methoden sind die Lipidelektrophorese (L-EPH) auf Papier (FREDRICKSON et al.,1967; FARBER et al.,1969; LEES u. HATCH,1963; FREDRICKSON u.LEES,1965; GRETEN,1969; LEVY u.FREDRICKSON,1968; JENCKS et al.,1956), in Agarose-Agar (RAPP u.KAHLKE,1968; GRETEN et al.,197o; GRETEN u.SEIDEL,197o; KAHLKE u.RAPP,1967; HOUTSMULLER,1969; NOBLE, 1968) und auf Celluloseacetatfolie (CHIN u.BLANKENHORN,1968; KLEMENS u.SCHMALBECK,1969; BECKERING u.ELLEFSON,197o; CHARMAN u.LANDOWNE,1967; FARBER et al.,1969; KOHN,1961). Diese Methoden zeigen alle vergleichbare Muster der Lipid-Elektropherogramme und unterscheiden sich nur im methodischen Aufwand voneinander.

Die durch die L-EPH sichtbar gemachten Lipoprotein-Banden lassen sich den in der Ultrazentrifuge gewonnenen Dichteklassen (de LALLA u.GOFMAN,1954; FURMAN et al., 1961; BRAGDON et al.,1956; HAVEL et al.,1955) der Lipoproteine zuordnen (FREDRICKSON et al.,1967; CHIN u. BLANKENHORN,1968; KLEMENS u.SCHMALBECK,1969; CHARMAN u.LANDOWNE,1967; NOBLE et al.,1969; KUNKEL u.TRAUTMANN, 1956): (Abb.1)

1. Die Serumlipoproteine der VLDL mit einem S_f-Wert von mehr als 4oo (Chylomikronen) bleiben - falls im Serum vorhanden - an der Auftragsstelle liegen. Sie wandern wegen ihres geringen Proteinanteils nicht.

2. Der Anteil der VLDL-Fraktionen vom S_f-Wert 4oo -2o wandert verglichen mit der Eiweißelektrophorese im

Bereich der α_2-Globuline und wird deshalb als α_2- oder prä-ß-Lipoproteinfraktion bezeichnet.

3. Die LDL entsprechen den ß-Lipoproteinen, sie wandern im Bereich der ß-Globuline.

4. Die HDL wandern im elektrischen Feld am weitesten, sie befinden sich im Bereich der α_1-Globuline und werden α-Lipoproteine genannt.

Analytische Untersuchungen (ONCLEY,1964; EWING et al., 1965) erbrachten die unterschiedliche Lipidzusammensetzung der vier LP-Fraktionen hinsichtlich ihres Gehaltes an Cholesterin, Phosphatiden und Triglyzeriden. Keine Klasse der Lipide wird ausschießlich von einer LP-Fraktion allein transportiert. Ebenso wie die prozentuale Verteilung der einzelnen Lipide in den verschiedenen LP-Fraktionen differiert, ist auch der Anteil an Protein unterschiedlich, was sich insgesamt in der Heterogenität der LP-Fraktionen hinsichtlich der Größe und Dichte der Partikel ausdrückt. (Tab.2)

2.3 Apolipoproteine

Immunologische Verfahren der letzten Zeit haben den Beweis erbracht, daß zumindest drei voneinander verschiedene Apolipoproteine (Apo), nämlich Apo A, Apo B, Apo C vorhanden sein müssen, die sich zu unterschiedlichen Anteilen auf die vier LP-Fraktionen verteilen. (Abb.2).

2.3.1 Apo A

Apo A hat die höchste Konzentration in der HDL-Fraktion.

Autoren	Chylomikronen				VLDL prä-ß LP				LDL ß-LP				HDL α-LP			
% d.Gesamt-gewichts	EW	C	PL	TG	EW	C	PL	TG	EW	C	PL	TG	EW	C	PL	TG
FREDRICKSON et al.(1967)	2-1o	1o-19	1o-19	58-77	1o-13	1o-24	14-24	48-67	2o-25	35	22	1o	45-55	18	3o	Spur
SCHWANDT (1971)	1	6	4	89	1o	19	18	53	21	45	23	11	5o	18	27	5
SEIDEL (1969)	1	6	4	85-9o	8-1o	19	18	5o	2o	45	23	1o	48	21	27	5
ONCLEY (1963)	2	1o	7	81	8	19	18	5o	21	45	22	11				
LEE u.ALAUPOVIC(197o)					8,6	19,1	16,4	55,9	22,2	42,2	22,8	12,5				
SCAN.U(1965)					1o	13	22	55					5o	18	26	6
HATCH u. LEES(1968)	2	7	7	84	8	24	18	5o	21	46	22	11	5o	2o	22	8
BRAGDON et al. (1956)	2,4	9,1	7	81,3	S_f 4oo-1o(1,o19) 7,1	22,2	17,9	51,8	S_f o-1o (1,o19-1,o63) 2o,7	46,9	23,1	9,3	46,4	19,4	26,1	8,1

EW = Protein
C = Cholesterin
PL = Phospholipide
TG = Triglyzeride

Tab.2: Lipidzusammensetzung der vier Lipoproteinfraktionen

Es findet sich jedoch auch im gesamten Bereich der VLDL-Fraktion wie in einem Teil der LDL-Fraktion. Man gewinnt wasserlösliches Apo A, indem eine reine HDL-Fraktion mit einem Äthanol-Äther-Gemisch in Kälte delipiert wird. Dieses Produkt enthält noch 3% Kohlenhydrate folgender Zusammensetzung: 1,4% Glukosamin, o,5% Fruktose, o,o4% Sialinsäure und o,7% Glukose und Mannit (SCANU,1969). Apo A besteht aus zwei Untereinheiten, die sich in ihren C-terminalen Aminosäuren und Aminosäuresequenz unterscheiden (SHORE u.SHORE,1968; SHORE u.SHORE,1969). Dies erklärt, warum in einer isolierten HDL-Fraktion zwei Komponenten mit unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität und Antigenität von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben worden sind (SCANU,1966; LEVY u.FREDRICKSON,1965; AVRAULT-JARRIER et al.,1963). Das eine Apo A-Polypeptid hat als C-terminale Aminosäure Glutamin, das andere Threo- (SHORE u.SHORE,1969). Das molare Verhältnis beider Apo-A-Polypeptide ist in den verschiedenen HDL-Unterfraktionen unterschiedlich. Apo A hat eine starke Tendenz Polymerisationsaggregate zu bilden und kann auch in vitro in Lösungen, die Detergentien enthalten, Lipide binden (MANDAR u.ALAUPOVIC,1963).Wodurch die Bindungskapazität des Apo A sowie der Apo B und C letztlich bedingt ist und sich somit von den restlichen Serumproteinen unterscheidet, ist bis heute unbekannt.
Unzureichend geklärt sind ebenfalls noch die physiologischen Funktionen des Apo A. Es ist fester Bestandteil der HDL-Fraktion und wohl somit eine Voraussetzung zur Bildung dieser LP-Fraktion, wie es sich an einem angeborenen Krankheitsbild, der An-α-Lipoproteinämie (Tangier disease (KAHLKE,1967; FREDRICKSON,1966) zeigt, das mit einer extrem niedrigen HDL-Konzentration einhergeht. Dagegen scheint es zur Bildung der VLDL-Fraktion, obwohl dort ebenfalls konstant vorhanden, nicht notwendig zu sein, da Patienten mit Tangier disease auf fettreiche Diät, Chylomikronen, und auf kohlenhydratreiche Kost, endogene Triglyzeride in Form von prä-ß-Lipoproteine bilden (LEVY et al.,1966). Apo A scheint zudem eine Rolle im Transport-

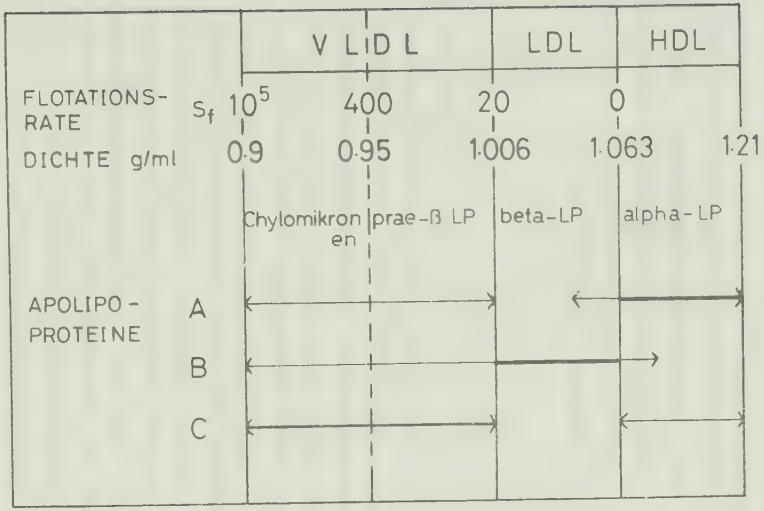


ABB. 2: Apolipoproteine in den LP-fraktionen

und Stoffwechsel des Cholesterins zu spielen, da Patienten mit Tangier diesease eine starke Speicherung dieses Lipids im retikuloendothelialen System aufweisen (FREDRICKSON,1966).
Die Synthese des Apo A bzw. der HDL-Fraktion findet fast ausschließlich in der Leber statt (BUNGENBERG et al., 1968; MARSH,1963), und somit gehen Leberfunktionsstörungen mit Absinken der HDL-Fraktion einher.

2.3.2 Apo B

Apo B ist hauptsächlicher Bestandteil der LDL-Fraktion, nachweisbar ist es jedoch auch in der VLDL-Fraktion sowie in einem Teil der HDL. Nach vollständiger Delipidation ist Apo B wasserunlöslich. Glutaminsäure scheint die alleinige N-terminale Aminosäure, Serin die C-terminale Aminosäure zu sein (SHORE,1957). Weitere Unterschiede zu Apo A bestehen auch außer im immunologischen Verhalten im Gehalt an Kohlenhydraten (5,5%) (MARSHALL u.KUMMEROW,1962) und im relativen Gehalt an verschiedenen Aminosäuren (ALAUPOVIC et al.,1966; LEVY u.FREDRICKSON,1965). Ob Apo B sich aus nicht identischen Peptiden zusammensetzt, ist noch nicht geklärt, obwohl es Hinweise hierfür gibt (LEE u.ALAUPOVIC,197o).
Die physiologische Funktion des Apo B liegt sicher im Transport der exogenen wie endogenen Triglyzeride, die mit den Chylomikronen und den prä-ß-LP transportiert werden; denn bei einem Krankheitsbild der angeborenen A-ß-Lipoproteinämie, bei der die Synthese von normalem Apo B gestört ist, fehlen sowohl die LDL-Fraktion als auch die VLDL-Fraktion im Plasma (FARQUHAR u.WAYS,1966; LEVY et al.,1966). Zudem konnte in Tierversuchen durch Hemmung der Proteinsynthese gezeigt werden, daß es zu einem Absinken der VLDL-Synthese und zu einer Speicherung von Triglyzeriden in der Mukosa des Dünndarms und in der Leber kam (SABERIN u.ISSELBACHER,1965; WINDMUELLER u. LEVY,1968).

2.3.3 Apo C

GUSTAFSON u.Mitarb.(1964,1966) konnten als erste demonstrieren, daß die VLDL-Fraktion ein Apolipoprotein besitzt, daß sich von dem Apo A und Apo B immunologisch und durch die C- und N-terminalen Aminosäuren unterscheidet. Es besitzt als Besonderheit ein ungewöhnlich hohes Phospholipid/Proteinverhältnis von mehr als 2. Apo C besteht wie Apo A aus mehreren nicht identischen, wasserlöslichen Polypeptiden. Durch chromatographische Trennung (BROWN et al., 1969,197o) wie durch immunologische Untersuchungen(ALAUPOVIC et al.,1969) konnte demonstriert werden, daß Apo C aus wenigstens drei nicht identischen Polypeptiden besteht.
In Spuren konnte Apo C in einigen HDL-Fraktionen nachgewiesen werden (SHORE u.SHORE,1969).
Die Funktion des Apo C besteht in Beteiligung an der Formation der VLDL-Fraktion, spielt somit eine Rolle beim Transport der Triglyzeride. Zudem wird ihm wegen der hohen Phospholipidbindungskapazität eine wesentliche Funktion für die Stabilität der proteinarmen VLDL-Partikel zugeschrieben (GUSTAFSON et al.,1966).
Als Bildungsort des Apo C können möglicherweise die Orte angesprochen werden, an denen nachweislich die VLDL gebildet werden. Das sind die Zellen des Golgi-Apparates in der Leber (WINDMUELLER u.LEVY,1967; STEIN et al.,1969; MAHLEY et al.,1969) und das Intestinum (WINDMUELLER u. LEVY,1968).

Die Einordnung der Serumlipoproteine in Familien mit gleichem Apolipoprotein wäre eine weitere Klassifizierungsmöglichkeit (SEIDEL et al.,197o; ALAUPOVIC,1968; 1971; KOSTNER u.ALAUPOVIC,1971). Sinnvoll wäre eine solche Einteilung, da z.B. angeborene Stoffwechselstörungen wie die Hypo-α-Lipoproteinämie und die Hypo-ß-Lipoproteinämie primär durch das Fehlen von Apoproteinen

bedingt sind. Erst sekundär kommt es dann zu einer Konzentrationserniedrigung der entsprechenden LP-Fraktionen im Serum. Kleinste Änderungen am Apolipoproteinmolekül können so zu neu strukturierten LP führen. Ein Beispiel hierfür ist die Feststellung, daß beim Verschlußikterus eine neuartige LDL-Fraktion vorkommt (ALAUPOVIC et al.,1969; SEIDEL et al.,1969), die sich in ihrem Proteinanteil (PICARD u.VEISSIERE,197o) wie in der Proteinlipidzusammensetzung (MILLS et al.,1969 a) von den bisherigen Serumlipoproteinen unterscheidet. Das dazugehörige Apolipoprotein (Apo X) unterscheidet sich immunologisch sowohl von Apo A und B (PICARD u.VEISSIERE, 197o). Möglicherweise lassen sich ähnliche Struktur - veränderungen der Apoproteine auch bei anderen sekundären oder primären HLP nachweisen. So konnte bei einem Fall von Typ III HLP ein weiteres Apolipoprotein nachgewiesen werden (SEIDEL u.GRETEN,197o), das weder beim Typ II noch beim Typ IV vorhanden ist. Noch stehen jedoch der Fraktionierung der Serumlipoproteine in Gruppen mit einheitlichem Proteinanteil erhebliche methodische Schwierigkeiten entgegen.

3. Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON.

Bei den HLP hat sich heute die Klassifizierung nach FREDRICKSON und LEES (1965, 1967) allgemein durchgesetzt. Jedes Lipoproteinmuster, das nach elektrophoretischer Auftrennung der Lipoproteine (Papierelektrophorese) entstand, wurde der Einfachheit halber mit den Ziffern I - V belegt und als HLP-Typ I-V bezeichnet. FREDRICKSON und Mitarb.(1967) nennen diese Einteilung eine vorläufige und bezeichnen das Lipoproteinmuster als Phänotypus. Damit wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß erstens nicht jeder HLP-Typ mit einer einzigen Erkrankung gleichzusetzen ist - für jeden Typ kann es verschiedene Krankheitsursachen geben -, und zweitens diese Einteilung eine unvollkommene bleibt, so lange nicht die pathogenetischen Prinzipien der HLP erforscht sind.
Diese Klassifizierung bietet jedoch bisher die beste Möglichkeit, primäre, d.h.genetische, als auch sekundäre Hyperlipoproteinämien voneinander zu differenzieren.

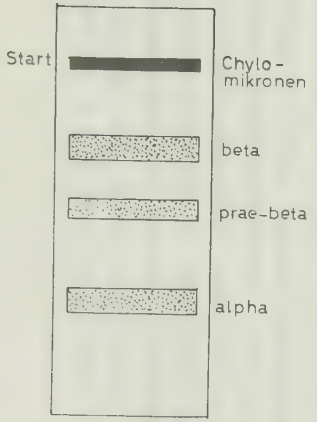
Im folgenden soll nun ein kurzer Überblick über die HLP-Typen gegeben werden.

3.1 Hyperlipoproteinämie Typ I

(Hyperchylomikronämie, fettinduzierte Hypertriglyzeridämie)

Beim Typ I handelt es sich um eine exogene, durch Nahrungstriglyzeride induzierte Hyperlipoproteinämie. Bei diesem seltenen Krankheitsbild ist die postprandiale Lipämie nach alimentärer Fettzufuhr überhöht und verlängert; so ist nach 16-stündiger Nahrungskarenz das Serum dieser Patienten noch milchig. Die im Serum enthaltenen Chylomikronen rahmen nach Stehenlassen des Nüchternserums bei $4^{o}C$ nach 1o -

24 Std. an der Oberschicht ab und bilden eine deutliche Chylomikronenbande über einer klaren Unterphase. Die Trigylzeride im Serum sind massiv erhöht, es werden Werte bis zu lo ooo mg% gemessen; das Gesamt-Cholesterin ist gewöhnlich mäßig erhöht.
Bei der Lipidelektrophorese zeigt sich ein spezifisches Lipoproteinmuster (Abb.3): Eine deutliche Chylomikronenbande am Start mit verminderter ß- und α-LP-Bande. Die prä-ß-Bande kann vermindert oder vermehrt sein, oder aber auch ganz fehlen. Bei der Ultrazentrifugation zeigt sich eine deutliche Erhöhung der VLDL im Bereich von S_f lo^5-4oo mit oft unvollständiger Trennung von den VLDL im Bereich von S_f 4oo-2o. HDL und LDL sind niedrig.
Die familiäre HDL vom Typ I ist eine Erkrankung mit autosomalem, rezessiven Erbgang (FREDRICKSON u.LEES,1966). Ursache ist ein Defekt im Abbau der exogenen Triglyzeride - es besteht ein Mangel an sog.Postheparin-lipolytischer Aktivität (PHLA) (FREDRICKSON u.LEES,1966; HAVEL u.GORDON,196o), einem Enzymsystem, welches für den hydrolytischen Abbau der Triglyzeride verantwortlich ist. In neueren Arbeiten konnten einzelne enzymatische Aktivitäten, die nach Injektion von Heparin im Serum freigesetzt werden, differenziert werden (GRETEN et al.,1968, 1969, 197o b; VOGEL u.BIERMAN,197o). Es gehören dazu eine Triglyzeridlipase, eine Diglyzeridlipase, eine monoglyzeridhydrolase, außerdem eine Phospholipase A_1 und A_2, die Lecithin in α- und ß-Stellung spalten können. Bei Patienten mit HLP Typ I wurde nur ein Mangel an Triglyzeridlipase gefunden (GRETEN, 1969,197o), während die anderen enzymatischen Aktivitäten der PHLA im Vergleich zu Stoffwechselgesunden normal waren. Dies zeigt, daß bei dem Typ I ein sehr spezifischer Enzymdefekt vorliegt. Die Pathogenese dieser HLP ist damit weitgehend wie bei keiner anderen Form von HLP bekannt.



Laborbefunde:

milchig trübes Serum
(cremige Oberphase über klarer Unterphase)

Triglyzeride ↑↑↑
Gesamtcholesterin ↑
PHLA
(Triglyzeridlipase) ↓

L-EPH:

Chylomikronen	
beta	↓
prae-beta	↓/0
alpha	↓

Ultrazentrifuge:

VLDL(S_f 10^5-400) ↑↑↑
LDL ↓
HDL ↓

Klinik:

eruptive Xanthome
Hepatosplenomegalie
Lipaemia retinalis
abdominelle Koliken

Auftreten in der Kindheit
Häufigkeit: selten
Arteriosklerose-Risiko: gering

Sekundäre Formen

ketoazidotischer Diabetes mellitus
chron. Pankreatitis
Nephrose
Alkoholismus

Therapie:

Reduzierung der Nahrungsfette auf ~ 20-25 g/Tag [bes. Gabe von Fetten mit kurzkettigen Fettsäuren (bis 10 c-Atome)]

Abb. 3: Typ I HLP - Hyperchylomikronämie (nach FREDRICKSON et al., 1967)

Bereits 1932 berichteten die deutschen Autoren BÜRGER u. GRÜTZ über einen Fall dieser seltenen HLP unter der Beschreibung "Hepatospenomegale Lipoidose". Die Erkrankung wird schon bei kleinen Kindern manifest. Bei normaler Kost entwickeln sich eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie, eruptive Xanthome, ausgeprägte Augenhintergrundsveränderungen im Sinne einer Lipaemia retinalis, die zu Sehstörungen führen können (KINSELL et al.,1967). Abdominelle Krisen mit kolikartigen Schmerzen können ein akutes Abdomen vortäuschen, so daß deshalb schon chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden (FREDRICKSON et al., 1967). Die Therapie besteht in einer Reduzierung der Nahrungs - fette auf etwa 2o -25 g/Tag. Die Nahrungsfette sollten dabei Triglyzeride mit kurzkettigen Fettsäuren (bis lo C-Atome) enthalten (BLOOM et al.,1951), da kurzkettige Fettsäuren nach ihrer Resorption aus dem Darm direkt über die Pfortader der Leber zugeführt werden, ohne daß Chylomikronen gebildet werden (ISSELBACHER, 1967). Trotz drastischer Verminderung der Nahrungsfette gelingt es meist nie, die erhöhten Lipidwerte zu normalisieren (KUO u. BASSETT, 1963). Unter fettarmer Diät bilden sich jedoch die Xanthome und die Hepatosplenomegalie zurück, abdominelle Krisen treten nicht mehr auf. Eine erhöhte Gefährdung für die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen scheint nicht vorzuliegen. Durch den Mangel an PHLA könnte die Einschleusung von Fett in die Gefäßwände vermindert sein (KUO et al.,1965).

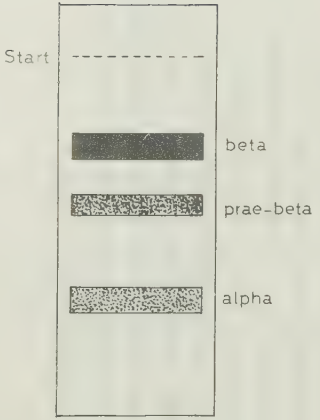
Sekundäre Formen von Hyperchylomikronämie können bei einer Anzahl von Erkrankungen auftreten, wie bei ketoazidotischem Diabetes mellitus, bei chronischer Pankreatitis, bei der Nephrose, beim Alkoholismus und bei der HLP Typ V. Bei diesen Erkrankungen findet sich jedoch eine wesentlich stärkere prä-ß- LP-Vermehrung neben der Hyperchylomikronämie. Bisher wurde das spezifische Lipoprotein -

muster einer HLP vom Typ I nur bei Patienten mit familiärer Erkrankung nachgewiesen und nicht sekundär bei anderen Krankheitsbildern.

3.2 Hyperlipoproteinämie Typ IIa und IIb

(Hyper-ß-Lipoproteinämie, Hypercholesterinämie)

Die HLP Typ II ist eine Erkrankung, die durch eine Hyper-ß-Lipoproteinämie und damit durch eine Hypercholesterinämie, sowie durch Cholesterinablagerungen in der Haut, den Sehnen, der Cornea und den Gefäßwänden charakterisiert ist. Beweisend ist eine erhöhte Konzentration des ß-Cholesterins, d.h.des Cholesterins, das mit den ß-LP transportiert wird (FREDRICKSON et al.,1967). Neben Patienten, die nur eine Erhöhung der ß-LP besitzen (Typ IIa) gibt es auch solche, die zusätzlich eine Erhöhung der prä-ß-LP aufweisen (Typ IIb). Deshalb kann es nützlich sein, zwei Untergruppen Typ IIa (reine ß-LP-Erhöhung) und Typ IIb (ß-LP und prä-ß-LP-Erhöhung) zu unterscheiden (BEAUMONT et al.,197o). Das Nüchternserum bei Patienten mit Typ II ist klar (IIa) oder leicht getrübt (IIb). Neben einer reinen Hypercholesterinämie (Typ IIa) können auch gleichzeitig die Triglyzeride mäßig (Typ IIb) erhöht sein. Die Lipidelektrophorese (Abb.4) zeigt eine verstärkt angefärbte ß-LP-Bande, keine Chylomikronen am Start und eine normale α-LP-Bande. Die prä-ß-LP-Bande kann normal (IIa) oder mäßig stark angefärbt (IIb) sein. Durch Ultrazentrifugation findet man eine erhöhte LDL-Fraktion(S_f o - 2o) bei normaler Konzentration der HDL. Die VLDL kann normal (IIa) oder leicht erhöht (IIb) sein. Patienten mit Typ II HLP besitzen eine normale PHLA und einen normalen Glukosetoleranztest. Die Diagnose "familiäre HLP" von Typ II muß dann gestellt werden, wenn eine erhöhte ß-LP-Konzentration wenigstens bei einem Verwandten 1.Grades gefunden wird.



Laborbefunde

Klares Serum (IIa)
leicht trübes Serum (IIb)

Gesamtcholesterin ↑↑
Triglyzeride
normal (IIa)
erhöht (IIb)

PHLA normal

L-EPH
beta ↑↑
prae beta
normal (IIa)
erhöht (IIb)
alpha normal

Ultrazentrifuge
VLDL normal (IIa)
erhöht (IIb)
LDL ↑↑
HDL normal

Klinik

Tendinöse Xanthome
tuberöse Xanthome
Xanthelasmen
Arcus lipoides corneae

Auftreten bei Homozygoten schon in der Kindheit, bei Heterozygoten im Erwachsenenalter
Arteriosklerose-Risiko: sehr hoch

Sekundäre Formen

Hypothyreose
Biliäre Cirrhose
Nephrose
Paraproteinämien

Therapie

Cholesterinarme Diät,
Cholestyramin
Nicotinsäure
D-Thyroxin

Abb.4: Typ II HLP: Hypercholesterinämie (nach FREDRICSON et al.,1967)

Der familiäre Typ II ist eine Erkrankung, die autosomal dominant vererbt wird, mit möglicherweise inkompletter Penetranz (KHACHADURIAN, 1964). Die Heterozygoten zeigen weniger ausgeprägte Formen dieses Krankheitsbildes als Homozygote, bei denen die Hyper-ß-Lipoproteinämie doppelt so stark ausgeprägt ist. Bei Homozygoten kommt es sehr frühzeitig zu schweren klinischen Manifestationen, so daß die Patienten in der Kindheit oder Jugend sterben. Im Nabelschnurblut schon, aber mit hoher Sicherheit bereits am Ende des ersten Lebensjahres, kann die Diagnose gestellt werden (GLUECK et al.,197o; KWITEROWICH,197o; GRETEN et al.,1972; DARMADY u.FOSBROOKE,1971). Der biochemische Defekt beim Typ II ist unbekannt. Möglicherweise liegt eine Störung im Katabolismus der LDL zugrunde (LANGNER,1969). SLACK u.MILLS (197o) sprachen den Verdacht aus, daß beim Typ II nicht nur eine Erhöhung der LDL insgesamt vorliegt, sondern daß auch ein anormales Lipoprotein anwesend sein könnte.
Klinische Symptome können beim heterozygoten Typ II lange fehlen. Äußere charakteristische Zeichen sind tendinöse Xanthome an der Achillessehne, den Streckseiten der Hände und den Füßen. Daneben treten weniger beweiskräftige Lipidablagerungen der Haut auf, wie tuberöse Xanthome an den Ellenbogen, Knien und Händen, sowie periorbitale Xanthelasmen. Ein Arcus lipoides corneae im jugendlichen Alter sollte den Verdacht auf Typ II wecken.

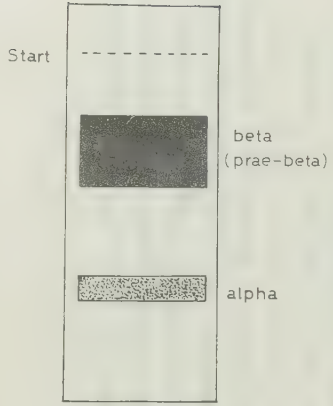
Wenn auch die äußeren Merkmale fehlen können, so kommt es bei Patienten mit Typ II HLP zu einer frühzeitigen Arteriosklerose mit den daraus resultierenden Komplikationen. Klinische Symptome wie Angina pektoris und Herzinfarkt können bei homozygoten Erbmalsträgern schon im jugendlichen Alter vorkommen (KHACHADURIAN,1964). Bei Heterozygoten manifestieren sich die Symptome später, aber oft schon im 3.und 4.Lebensjahrzehnt. Dabei ist zu

bedenken, daß eine Cholesterinerhöhung in der ß-LP-Fraktion von 17o mg% auf 3oo mg% für einen 3o-4o-jährigen ein 5-6faches Infarktrisiko bedeuten soll (FREDRICKSON et al., 1967; KANNEL et al.,1961).
Die Therapie besteht in einer strikten cholesterinarmen Diät und in einer Behandlung mit Medikamenten, die sich wirksam zur Senkung des Cholesterins erwiesen haben, wie Cholestyramin, Nicotinsäure und D-Thyroxin. Die Diät sollte nicht mehr als 3oo mg% Cholesterin pro Tag enthalten (LEVY u.FREDRICKSON,197o) und reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sein (WILSON et al.,1968; HARTUNG et al., 197o). Cholestyramin - ein stark basischer Anionenaustauscher - hat sich wirkungsvoll bei der Behandlung des familiären HLPTyp II gezeigt (KHACHADURIAN,1968; HASHIM u.van ITALLIE,1967). Es bindet im Dünndarm Gallensalze und verhindert so deren Rückresorption, was zu einem verstärkten Katabolismus des Cholesterins führt.
Ebenfalls mit Erfolg werden Nicotinsäure und ihre Derivate wie das ß-pyridyl-carbinol zur Senkung des Cholesterinspiegels angewendet (ZÖLLNER u.GUDENZI,1966; CARLSON u. ÖRO,1965; ALTSCHUL et al.,1955; ZÖLLNER et al.,1971).
D-Thyroxin hat durch seinen katabolen Effekt auf den Stoffwechsel ebenfalls cholesterinsenkende Eigenschaften (MYANT,1969; SCHETTLER,1967). Da einige Präparate einen L-Anteil von mehr als 1% aufwiesen, traten danach bei Patienten mit Koronarsklerose unerwünschte Nebenwirkungen auf (COHN,197o). Bei Präparaten mit weniger als o,5% L-Anteil (Dynothel®, Nadrothyron-D®) ist dies nicht mehr der Fall.

Sekundäre Formen der HLP vom Typ II kommen bei einer Anzahl von anderen Erkrankungen vor. Dazu zählen die Hypothyreose, obstruktive Lebererkrankungen, die Nephrose und Paraproteinämien.

3.3 Hyperlipoproteinämie Typ III ("broad-ß" disease)

Der Typ III ist eine seltene Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine gleichzeitige Erhöhung des Cholesterins und der Triglyzeride im Verhältnis von etwa eins oder mehr (FREDRICKSON et al.,1967; BORRIE,1969). Das Serum ist gewöhnlich trüb. Im Lipid-Elektrophoresediagramm zeigt sich charakteristischerweise eine breite ß-Bande, die bis zur prä-ß-Bande reicht und in diese übergeht (Abb.5). Die α-LP-Bande ist normal; manchmal zeigt sich eine leichte Chylomikronenschicht am Start. Beweisend für das Vorliegen einer HLP vom Typ III ist der Nachweis des sog."floating-ß" mit der Ultrazentrifuge. Es handelt sich hierbei um ein Lipoprotein mit einem spezifischen Gewicht $d < 1{,}006$ g/ml, das elektrophoretisch wie ein ß-Lipoprotein wandert (FREDRICKSON et al.,1967; GRETEN,1969; KLEMENS u.SCHMALBECK,1969,197o), obwohl sein spezifisches Gewicht dem der prä-ß-LP entspricht. Dieses ß-LP scheint eine höhere Affinität zu den Triglyzeriden zu haben, da der relative Anteil an TG größer ist als beim normalen ß-Lipoprotein. In der analytischen Ultrazentrifuge wird die Verschiebung innerhalb der LDL deutlich: die Konzentration der LDL $d = 1{,}006 - 1{,}019$ g/ml (S_f 12-2o) ist gegenüber der Fraktion $d = 1{,}019 - 1{,}063$ g/ml (S_f o - 12) deutlich erhöht. Die VLDL-Fraktion (S_f 1oo - 4oo) ist ebenfalls erhöht. Chylomikronen (VLDL von S_f-Wert $1o^5$ - 4oo) können vorkommen. Die Diagnose Typ III kann nur mittels der UZ gestellt werden, da eine Abgrenzung vom Typ IIb oder Typ IV allein mit der Lipidelektrophorese unsicher ist. Neuerdings scheint jedoch eine immunologische Methode zur Diagnose des Typ III erfolgversprechend zu sein (SEIDEL u.GRETEN,197o). Der Glukosetoleranz - test ist auffällig oft pathologisch (GLUECK et al.,1969). Der Erbgang dieser Erkrankung ist noch nicht aufgeklärt.



Laborbefunde:

trübes Serum

Gesamtcholesterin ↑

Triglyzeride ↑
(~1:1)

PHLA normal

Glukosetoleranz oft path.

L-EPH:

beta↑↑ und in prae-beta übergehend

alpha normal

Ultrazentrifuge:

Nachweis eines anormalen beta-LP
(d < 1,006 g/ml)

Klinik:

Palmarstriae

tubero-eruptive Xanthome

periorbitale Xanthelasmen

Arcus lipoides corneae

Auftreten im Erwachsenenalter

Häufigkeit: selten

Arteriosklerose Risiko: sehr hoch

Sekundäre Formen

keine

Therapie:

Gewichtsreduktion → "Idealgewicht"

Cholesterin- und KH-arme Diät

Clofibrat

Nicotinsäure

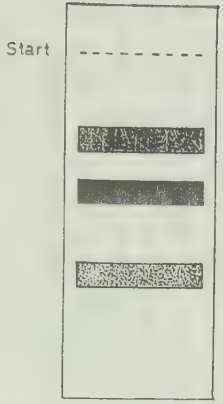
Abb. 5: Typ III HLP: "broad-beta disease" (nach FREDRICKSON et al., 1967)

Wahrscheinlich liegt ein rezessiver Vererbungsmodus vor. Patienten mit Typ III können Verwandte mit Typ IV haben (FREDRICKSON et al.,1967), die genetischen Beziehungen sind zur Zeit noch unklar. Ebenso ungeklärt ist die biochemische Ursache, die dieser Erkrankung zugrunde liegt. Hypothesen, daß eine Störung im Abbau der VLDL vorliegt und daß es sich um eine Anhäufung eines strukturell verschiedenen Lipoproteins handelt, konnten noch nicht bewiesen werden.
Klinische Symptome treten erst im Erwachsenenalter auf. Dabei sind gelbliche Ablagerungen in den Handlinien (Palmarstriae), sowie an Stellen, wo Ringe getragen werden, charakteristisch und kommen nur beim Typ III vor. Oft finden sich sowohl tendinöse eruptive als auch seltener tuberöse Xantheme, neben periorbitalen Xanthelasmen und Arcus lipoides corneae. Patienten mit Typ III droht frühzeitig eine Arteriosklerose, sowohl des peripheren Typs (Claudicatio intermittens) als auch eine Koronarsklerose (FREDRICKSON et al.,1967; BORRIE, 1969).
Der erste Schritt in der Therapie sollte eine Reduktion des meist erhöhten Körpergewichtes auf das ideale Ge - wicht sein (HARLAN jr.,1969). Zusätzlich sollte eine Einschränkung cholesterinhaltiger und kohlenhydratreicher Nahrungsmittel angeordnet werden. Schon allein hiermit lassen sich gute therapeutische Erfolge erzielen. Als wirksamstes Pharmakon hat sich Clofibrat erwiesen (LEVY u. FREDRICKSON,197o; LEVY et al.,1968; OLIVER,1967). Wenn auch die Lipidwerte sich weitgehend unter der Therapie normalisieren, so bleibt dennoch das "floating-beta"Lipoprotein immer nachweisbar (FREDRICKSON et al.,1967). Sekundäre Formen dieser HLP sind bisher bei keiner anderen Erkrankung nachgewiesen worden.

3.4 Hyperlipoproteinämie Typ IV

("kohlenhydrat-induzierte" endogene Hyperlipämie, Hyper-prä-ß-Lipoproteinämie)

Typ IV ist eine häufige HLP, die mit einer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne Erhöhung des Cholesterins einhergeht. Das Serum dieser Patienten ist trübe bis milchig. Im Lipid-Elektropherogramm (Abb.6) zeigt sich eine verstärkte Anfärbbarkeit der prä-ß-LP-Banden. Die ß- und α-LP-Bande sind oft vermindert angefärbt. Nach Ultrazentrifugation des Serums läßt sich eine erhöhte Konzentration der VLDL (S_f 2o - 4oo) feststellen. In etwa 7o% der Fälle haben Patienten mit Typ IV eine pathologische Glukosetoleranz (REAVEN et al.,1967; GLUECK et al.,1969) und 4o% eine erhöhte Harnsäurekonzentration. Durch Belastung mit kohlenhydratreicher Kost kommt es bei diesen Patienten zu einer wesentlich stärkeren Hypertriglyzeridämie (mehr als 4oo mg% TG) als bei normalen.Dies hat zu der Bezeichnung "kohlenhydrat-induzierte Hyperlipämie" geführt (AHRENS et al.,1961). Es hat sich jedoch gezeigt, daß auch ein Teil der Patienten mit Typ III (5o%) und sogar Patienten mit Typ II (15%) kohlenhydrat-induzierbar sind (GLUECK et al.,1969). Die Vererbung der familiären HLP vom Typ IV ist nicht ganz geklärt. Ein autosomal rezessiver Erbgang mit einfacher Gendosis ist wahrscheinlich. Bei Familienuntersuchungen wird ein hoher Anteil (ca.4o%) mit demselben Typ bei nahen Verwandten gefunden (FREDRICKSON et al.,1967).
Ebenfalls ungeklärt ist die Pathogenese. Weder eine gegenüber Normalpersonen gesteigerte hepatische Triglyzeridsynthese noch eine gestörte Elimination endogener Triglyzeride aus dem Plasma konnte ausreichend belegt werden. Untersuchungen mit markierten Substanzen wie ^{14}C-Glyzerin, markierten Fettsäuren oder ^{14}C-Glukose, führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während eine Gruppe von Untersuchern (REAVEN et al.,1965; SANDHOFER et al.,1968; BRECH u.GORDON,1968) aufgrund ihrer Untersuchungsergeb-



Laborbefunde

trübes bis milchiges Serum

Triglyzeride ↑↑

Gesamtcholesterin normal/↑

PHLA normal

Glukosetoleranz pft path.

L-EPH:

beta normal/↓

prae-beta ↑↑

alpha normal/↓

Ultrazentrifuge:

VLDL (S_f 2o-4oo) ↑↑

Klinik:

manchmal eruptive Xanthome und Hepatosplenomegalien

Auftreten im Erwachsenenalter

Häufigkeit: oft

Arteriosklerose Risiko: hoch

Sekundäre Formen:

Diabetes mellitus

Nephrotisches Syndrom

Pankreatitis

Glykogenspeicherkrankheiten

Dysglobulinämien

Therapie:

Gewichtsabnahme ⟶ "Idealgewicht"

KH-arme Diät mit erhöhter Fettzufuhr (bes. ungesättige Fettsäuren)

Clofibrat

Nicotinsäure

Abb.6: Typ IV HLP: "Kohlenhydrat-induzierte" endogene Hyperlipämie (nach FREDRICKSON et al.,1967)

nisse eine vermehrte hepatische Triglyzeridproduktion annahmen, fanden andere (RYAN u.SCHWARTZ,1965; SAILER et al.,1966; SCHLIERF u.KAHLKE,1969) keinen oder nur geringen Unterschied im Triglyzeridinflux zwischen Normalpersonen und Hyperlipämiker Interessant sind jedoch auch Befunde (SCHLIERF u.KAHLKE,1969), die eine in vitro vermehrte Lipogenese aus Zucker und Azetat in Leber- und Fettgewebe aufweisen. Im Fettgewebe dieser Patienten fand sich zusätzlich eine im Nüchternzustand stark vermehrte Lipolyse, welche einen vermehrten Fettsäurefluß in die Leber mit daraus resultierender Triglyzeridüberproduktion zur Folge haben könnte. Genauere Kenntnisse über die komplizierten enzymatischen Vorgänge beim Auf-und Abbau der VLDL bleiben jedoch abzuwarten.

Das Manifestationsalter von klinischen Erscheinungen liegt meist erst nach dem 2o.Lebensjahr. Bei extrem hohen Triglyzeridwerten kann es zu eruptiven Xanthomen, Hepatosplenomegalie, abdominellen Krisen sowie Augenhintergrundsveränderungen im Sinne einer Lipaemia retinalis kommen. Alle Patienten mit Typ IV sind mit einem erhöhten Arteriosklerose risiko belastet (ALBRINK,1962; CARLSON, 196o; HAYES u.NEIL,1964),und anscheinend sind besonders die Koronarien betroffen (HEINLE et al.,1969; CROWLEY, 1971).
In der Therapie sollte wiederum die Gewichtsreduktion der meist übergewichtigen Patienten an erster Stelle stehen (HARLAN jr.,1969; KUO u.BASSETT,1963; SCHLIERF u.KAHLKE, 1969; SCHLIERF,1972). Die Kost soll eine mäßige Beschränkung (SCHLIERF,1972; FURMAN,1967; WESSLER u.AVIOLI,1969) der Kohlenhydrate aufweisen bei gleichzeitiger Erhöhung der Zufuhr von Fetten, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind (KINSELL et al.,1962). Lassen sich die TG-Werte nicht allein durch Diät ausreichend (unter 4oo mg%) senken, so sollten Medikamente eingesetzt werden. Dabei hat sich neben Clofibrat (SCHLIERF et al.,197o; LEVY et al.,1968) besonders Nicotinsäure und deren Derivate be-

währt (LEVY u.FREDRICKSON,197o).
Sekundäre Formen sind häufig bei anderen Erkrankungen. Ein Typ IV Lipoproteinmuster kann vorkommen beim Diabetes mellitus, nephrotischem Syndrom, bei Pankreatitis, Glykogenspeicherkrankheiten und Dysglobulinämie.

3.5 Hyperlipoproteinämie Typ V

("kalorisch"-fett- und kohlenhydrat-induzierte Hypertriglyzeridämie)

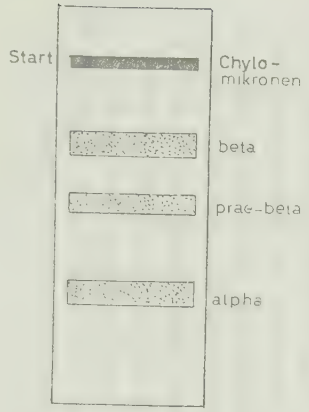
Patienten mit Typ V HLP haben eine extreme Hypertriglyzeridämie, wobei sich im Serum Chylomikronen nachweisen lassen. Das Serum ist milchig trüb. Das Cholesterin ist ebenfalls mäßig erhöht. Das Lipoproteinmuster zeigt eine Chylomikronenbande am Start und gleichzeitig eine verstärkte Anfärbbarkeit der prä-ß-LP-Bande. α-LP-und ß-LP-Bande sind meistens weniger stark als normal ausgeprägt (Abb.7). In der Ultrazentrifuge zeigt sich eine vermehrte Konzentration der gesamten VLDL (sowohl der Anteile mit einer Sedimentationskonstante von S_f $1o^5$ - 4oo (Chylomikronen) als auch von S_f 2o - 4oo (prä-ß-LP)). LDL- und HDL-Konzentrationen sind erniedrigt. Danach handelt es sich beim Typ V um eine Kombination aus Typ I und Typ IV, also um eine gemischte, exogene-endogene Hypertriglyzeridämie; denn sowohl auf Zufuhr von Fett und auch von Kohlenhydraten reagieren diese Patienten mit einem enormen Anstieg der Triglyzeride. Die PHLA kann beim Typ V erniedrigt, aber auch normal sein, häufig ist die Glukosetoleranz pathologisch (GLUECK et al.,1969). Über den Modus der Heredität ist wenig bekannt. Möglicherweise handelt es sich um eine genotypische Variante der endogenen, kohlenhydratinduzierten Hyperlipämie (Typ IV), zumal letztere Form häufig bei Angehörigen von Familien mit Hyperlipoproteinämie Typ V gefunden wird (FREDRICKSON et al.,1967). Die Pathogenese des Typ V ist ebenfalls nicht bekannt. Manche Autoren (GRETEN,1971; KAHLKE,1968) hegen Zweifel, ob es sich beim Typ V um ein eigenständiges Krankheitsbild

handelt und ob dieser HLP-Typ nicht eine besondere Verlaufsform des Typ IV ist, bei welcher die stark vermehrten endogenen Triglyzeride im Serum (ürä-ß-LP) eine nachfolgende Insuffizienz für die Verwertung des exogenen Nahrungsfettes und ein Persistieren der Chylomikronen bewirken.

Die familiäre Form des Typ V tritt erst- im Unterschied zum Typ I - im frühen Erwachsenenalter klinisch in Er - scheinung. Als erstes treten gewöhnlich Oberbauchkoliken auf, die zu einer chirurgischen Intervention verleiten können. Eruptive Xanthome am Gesäß, den Knien und an den Schultern, Lipaemia retinalis und Hepatosplenomegalie können vorkommen. Im Gegensatz zum Typ IV scheint kein Risiko, vorzeitig an Arteriosklerose zu erkranken, vorzuliegen; gehäufte Fälle von Herzinfarkten wurden bei dem Typ V nicht beobachtet. Die Diät sollte fettarm, eiweißreich und in der Kohlenhydratzufuhr beschränkt sein. Besonders empfindlich reagieren Patienten mit Typ V auf Zufuhr von Fett.

Medikamentös ist Nicotinsäure das Mittel der ersten Wahl (LEVY u.FREDRICKSON,197o). Ebenfalls wirksam ist Clofibrat (LEVY et al.,1968).

Sekundäre Formen vom Typ V werden häufig beobachtet: Nach starkem Alkoholgenuß, bei insulinbedürftigem Diabetes mellitus, bei chronischer Pankreatitis und beim nephrotischen Syndrom.



Laborbefund:

mäßig trübes Serum

cremige Oberphase über trüber Unterphase

Triglyzeride ↑↑

Gesamtcholesterin ↑↑↑

PHLA normal/↓

L-EPH:

Chylomikronen

beta normal/↓

prae-beta ↑↑

alpha normal/↓

Ultrazentrifuge:

VLDL (S_f 10^5-400 S_f 20-400) ↑↑

LDL ↓

HDL ↓

Klinik:

eruptive Xanthome

abdominelle Krisen

Hepatosplenomegalie

Auftreten im Erwachsenenalter

Häufigkeit: selten

Arteriosklerose Risiko: gering

Sekundäre Formen

Alkoholismus

insulinbedürftiger Diabetes mellitus

chron. Pankreatitis

nephrotisches Syndrom

Therapie:

Fettarme, eiweißreiche, an Kohlenhydraten beschränkte Kost

Nicotinsäure

Clofibrat

Abb. 7: Typ V HLP: KH- und Fett-induzierte Hypertriglyzeridämie (nach FREDRICKSON et al., 1967).

II. METHODIK

Im methodischen Teil soll jetzt dargelegt werden, mit welchen vorwiegend elektrophoretischen Methoden am einfachsten und exaktesten die von FREDRICKSON getroffene Einteilung nachvollzogen werden kann. Hierfür wurden Messungen der Triglyzeride (TG), des Gesamtcholesterins(GC) und der Gesamtlipide (GL) im Blut von 348 Patienten der Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend durchgeführt und eine Einteilung in Normo- und Hyperlipoproteinämien vorgenommen. Im folgenden werden in einzelnen Abschnitten Aussagen über das Probandengut, die Normalbereiche von Normo- und Hyperlipoproteinämien sowie über die Wertigkeit der Methoden gemacht.

1. Probandengut

Von 348 ambulanten, unausgewählten Patienten der Medizinischen Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend wurden das GC und die TG im Nüchternserum gemessen. Die Serumlipoproteine (LP) wurden bei 225 Personen auf Cellulose-Acetat-Folie (CAF) und von 55 Personen zusätzlich in Agarose-Agar elektrophoretisch getrennt. In Seren dieser 225 Personen wurde auch die Gesamt-Lipidkonzentration bestimmt.
Das Gesamtkollektiv von 348 Personen bestand aus 145 Männern im Alter von 17 bis 79 Jahren und aus 2o3 Frauen im Alter von 15 bis 77 Jahren. Aufgrund der Lipidstaten erfolgte eine Aufteilung in Normo- und Hyperlipoproteinämien. Den Fettstoffwechsel beeinflussende Faktoren wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankung wurden dabei noch nicht berücksichtigt. Erst bei der Endauswertung wurden diese drei genannten Faktoren hinsichtlich ihrer pathogenetischen Bedeutung für Fettstoffwechselstörungen mitbewertet und eine Einteilung in primäre und sekundäre Hyperlipoproteinämien vorgenommen.

Die Diagnosen der Probanden mit normalem Lipidstatus wurden ebenfalls durchgesehen. Dabei zeigte es sich, daß bei diesen Fällen ganz überwiegend vegetative Störungen bestanden und keine Krankheiten vorlagen, bei denen die Lipide des Blutes verändert wurden. Auf eine Auflistung dieser einzelnen Diagnosen wurde deshalb verzichtet.

2. Einteilung in Normo- und Hyperlipoproteinämien

Eine Normolipoproteinämie liegt immer dann vor, wenn folgende, in der Literatur ganz allgemein bekannte Kriterien für die Beurteilung einer Normolipoproteinämie erfüllt sind:

1. Triglyzeride (TG) bis 17o mg%
   (EGGSTEIN u.KREUTZ,1966;
   BROWN,D.F. et al.,1965;
   KINSELL et al., 1967)

2. Gesamtcholesterin (GC) bis 26o mg%,
   wobei das Lebensalter mit berücksichtigt werden muß
   (LEWIS et al., 1957;
   LUND et al., 1961;
   SCHILLING et al.,1964)

3. Gesamtlipide (GL) bis 8oo mg%
   (ZÖLLNER,1959;
   POSTMA u.STROES,1968).

Bei darüber liegenden Werten wurden mit Hilfe der Lipid-Elektrophorese (L-EPH) die Sera den 5 von FREDRICKSON gefundenen Hyperlipoproteintypen zugeordnet. Das Einteilungsschema von FREDRICKSON wurde durch Unterteilung in den Typ IIa und den Typ IIb erweitert. Beim Typ IIa handelt es sich um eine reine Hypercholesterinämie, beim Typ IIb um eine Hypercholesterinämie mit einer Hypertriglyzeridämie. Der Typ IIb unterscheidet sich vom Typ III durch das Fehlen von ß-Lipoproteinen extrem niedriger Dichte.

Ein Teil der Probanden hatte dicht an der Grenze zum pathologischen Bereich liegende Lipidwerte. Da es nicht sicher ist, ob solche Werte schon krankhaft sind, wurden diese dennoch als pathologisch gewertet; jedoch erfolgte eine Untergliederung in eine Gruppe I und eine Gruppe II mit sicher pathologischen Lipidstaten. Zur Gruppe I wurden alle

die Probanden gezählt, deren Serumkonzentrationen der TG zwischen 17o und 2oo mg%, des GC zwischen 26o und 3oo mg% lagen. Patienten mit darüber liegenden Werten wurden der Gruppe II zugeordnet.

3. Aufbereitung der Sera

Bei jeder Analysenreihe zur Bestimmung der TG, des GC und der GL wurden ein Qualitätskontrollserum (Hyland Chemistry) und ein Standardserum des Klinikum Westend mitgeführt. Bei Abweichung der Testwerte von mehr als ± 5% des Sollwertes wurde die Analyse wiederholt.

3.1 Triglyzeridbestimmung

Die TG wurden enzymatisch über die Glyzerinkonzentration mit der Testkombination der Fa.Boehringer/Mannheim (TG-GL, Nr 15989 TNAA) nach der Methode von EGGSTEIN (1966), EGGSTEIN und KREUTZ (1966) und SCHMIDT (1968) ermittelt. Nach Abzug eines Leerwertes für das freie Glycerin erfolgte die Messung bei einer Wellenlänge von 366 nm in Glasküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm. Die Fehlerbreite der Methode, angegeben als Variationskoeffizient (VK), betrug ± 2%.

3.2 Gesamtcholesterinbestimmung

Das GC wurde kolorimetrisch mit der Methode nach Watson (1960) mit Dimethylbenzolsufonsäure (Testkombination der Fa.Boehringer/Mannheim; TC-CH, Nr.15949 TCAA) nachgewiesen. Die Messung erfogte auch hier mit Glasküvetten einer Schichtdicke von 1 cm im Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 578 nm. Die Fehlerbreite der Methode hatte einen VK von ± 1,8%.

3.3 Gesamtlipidbestimmung

Zur Messung der Gesamtlipide wurde die kolorimetrische Methode von ZÖLLNER und KIRSCH (1962) angewendet. Diesem Verfahren liegt eine gemeinsame Farbreaktion der Lipide mit Phosphovanillinsäure zugrunde. Die Genauigkeit der Methode hängt von verschiedenen Faktoren, insbesondere auch von der Ernährungsweise der Patienten ab. Bei Anwesenheit hoch ungesättigter Fettsäuren im Blutserum ist die Genauigkeit dieses Verfahrens nicht mehr sehr exakt, wie auch im Vergleich zu der Schönheimer-Sperry-Methode, d.h. der gravimetrischen Methode, nachgewiesen werden konnte. Die Reagentien lagen in einem Testkombination der Fa. Boehringer / Mannheim vor (TC-GLP,

Nr.15991 TGAN). Die Extinktionsdifferenz zwischen Leerwert und Probe wurde bei einer Wellenlänge von 546 nm (Schichtdicke 1 cm) mit dem Eppendorf Photometer bestimmt, die Fehlerbreite der Methode war in unserer Untersuchungsreihe bei Mehrfachbestimmung eines Serums mit einem VK von $\pm$ 3% gering.

3.4 Lipidelektrophorese (L-EPH)

Für die Routine werden z.Zt. zwei Verfahren empfohlen:

1. die L-EPH auf Cellulose Acetatfolie (CAF) (CHIN u. BLANKENHORN,1968; KLEMENS u.SCHMALBECK,1969,197o; BECKERING u.ELLEFSON,197o; CHARMAN u.LANDOWNE,1967; KOHN,1961) und
2. die L-EPH in Agarose-Agar (RAPP u.KAHLKE,1968; GRETEN et al.,197o a;KAHLKE u.RAPP,1967; GRETEN u. SEIDEL,197o; HOUTSMULLER,1969; NOBLE,1968).

Die Elektrophorese der LP auf Filterpapier (FREDRICKSON et al.,1967; FARBER et al.,1969; LEES u.HATCH,1963; FREDRICKSON u.LEES,1965; GRETEN,1969; LEVY u.FREDRICKSON, 1968; JENCKS et al.,1956) und Stärke (BIERMAN et al., 1962; KUNKEL u.SLATER,1952) hat im Routinebetrieb praktisch keine Bedeutung mehr.

3.4.1 L-EPH auf CAF

Bei der Lipidelektrophorese wurde als Trägermedium für die Serumlipoproteine Cellulose-Acetatfolie verwendet (CHIN u.BLANKENHORN,1968;KLEMENS,1969). Als geeignet erwiesen sich die Sepraphore III-Folien der Fa.Gelman Instrument Company (25 x 17o mm). Benutzt wurden

1. die Universalelektrophoresekammer Typ III der Fa.Shandon und
2. ein o,o7 M Veronalpuffer mit einem pH von 8,6 und einer Ionenstärke von o,o75.

Die Elektrophorèse wurde bei einer Temperatur von 22-25°C ausgeführt mit einer Spannung von 15o Volt während 2 Stunden. Die Stromstärke pro Streifen betrug lo mA.

Anfärbung der Elektrophoresestreifen

Die Lipoproteine wurden mit Ölrot O gefärbt. Die Farblösung wurde folgendermaßen hergestellt: 4 g Ölrot O wurden in loo ml Methanol gelöst, auf looo ml mit Aqua bidest. aufgefüllt und anschließend im Rückflußkühler aufgekocht. Diese Farbstofflösung hat eine Haltbarkeit von 8 Tagen. Um eine optimale Anfärbung der Elektrophoresestreifen zu erhalten, sollte die Farblösung jedoch täglich neu hergestellt werden.

Zur Entfärbung der nicht lipidhaltigen Folienanteile wurde Natriumhypobromidlösung und zum Transparentmachen Methanol Eisessiglösung benutzt. Die Natriumhypobromidlösung wurde folgendermaßen hergestellt: 5 ml Brom werden mit lo%iger Natriumlauge auf loo ml aufgefüllt. Von dieser Stammlösung werden lo ml mit 2oo ml 5%iger Essigsäure versetzt, und diese Lösung zum Herauslösen von überflüssigem Farbstoff aus den gefärbten Cellulose-Acetatfolienstreifen verwendet.

Die Methanol-Eisessiglösung wurde aus 45 ml Essigsäureanhydrid und 3o5 ml reinem Methanol hergestellt.

Anfärben und Entfärben der Folien

2o µl des Probandenserums wurden mittels eines Applikators (Firma LKB) auf die mit Elektrodenpuffer durchfeuchteten Cellulose-Acetatfolien am Start aufgetragen. Diese waren so in die Elektrophoresekammer eingelegt worden, daß beide Enden in die Pufferlösung eintauchten. Unmittelbar nach der elektrophoretischen Trennung wurden die noch feuchten

Folien in stets frisch hergestellte Methanol-Ölrot-O Lösung eingelegt und bei 4o°C über Nacht angefärbt. Nach dem Färben wurden die Folien 1 Min.lang in Natriumhypobromidlösung gelegt, damit überschüssiger Farbstoff ausgewaschen werden konnte. Es ist darauf zu achten, daß die Folien nicht länger als 5 Min. im Entfärbebad liegen, da sonst die angefärbten Lipoproteinbanden ebenfalls weggebleicht werden. Bei einer Entfärbezeit von 1 bis 5 Min. bleiben die relativen Konzentrationen der Lipoproteinbanden konstant (KLEMENS u.SCHMALBECK,1969).
Nach dem Bleichen wurden die Folien unter fließendem Wasser 3o Min. lang gewässert und dann mit Warmluft getrocknet. Die gebleichten und getrockneten Folien sind von einheitlich grau-rötlicher Farbe und undurchsichtig. Durch kurzes Eintauchen (1 bis 2 Sek.) in Methanol-Eisessig werden die Folien transparent. Sie werden danach auf Objektträger gezogen und in Warmluft getrocknet. Auf diesem bleiben sie kleben und lassen sich gut in Objektträgerkästen aufheben.

3.4.2 L-EPH in Agarose-Agar

Die L-EPH in Agarose-Agar wurde nach Angaben von RAPP u. KAHLKE (1968) in der Modifikation von GRETEN (197o) durchgeführt. Als Transportmedium für die Elektrophorese diente ein Agarose-Agar-Albumingemisch folgender Konzentration: o,75% Agarose, o,o35% Agar, o,248% Albumin.
Dieses Gemisch wurde in eine Schablone mit je 6 Objektträgern zu einer Platte gegossen. Je 5o µl Probandenserum, 1:2 mit o,8%iger Agarose verdünnt, wurde in am Start ausgestanzte Rinnen gebracht und mit Agarose-Agar überschichtet. Mittels feuchter Filterpapierstreifen wurde der Kontakt zum Elektrodenpuffer (o,o5 M Veronalpuffer, pH 8,6, Ionenstärke o,o75) in der Elektrophoresekammer (Firma Shandon, Typ III) hergestellt. Die Laufzeit der Elektro-

phoresen betrug 2,5 Std. bei einer Temperatur von 11-13°C (Kühlschrank) und 18o V Spannung. Danach wurden die Platten in 5%iger Essigsäure 3o Min. lang fixiert, dann gewässert und 4 Std. in gefilterter äthanolischer Ölrot O-Lösung angefärbt. Die Ölrot O-Lösung wurde auf gleiche Art und Weise hergestellt wie bei der L-EPH auf CAF, jedoch anstelle des Methanols wurde Äthanol verwendet.

4. Densitometrie

Mittels eines Densitometers der Fa.Zeiss, Oberkochem, wurde die Farbintensität der mit Ölrot O angefärbten Lipoproteinbanden gemessen und in Relativ-Prozenten (rel.%) angegeben. Die Fehlerbreite der beiden Methoden wurde dadurch festgestellt, daß vom gleichen Serum 11 Elektrophoresen auf CAF und 16 Elektrophoresen in Agarose ausgeführt wurden. Von diesem Patientenserum wurden auch gleichzeitig 11 mal die Gesamtlipide, die Triglyzeride und die Gesamtcholesterine bestimmt. Die methodischen Abweichungen für die chemischen Analysen und die Elektrophorese enthält Tab.3. Patient Schw.: GL 9oo $\pm$ 27,2 mg%, TG 213 $\pm$ 5,o mg%, GC 216 $\pm$ 4,2 mg%.

	CAF (11 L-EPH)			Agarose (16 L-EPH)		
rel.%	ß	prä ß	α	ß	prä ß	α
$\bar{x}$	53,7	19,6	26,7	6o,9	3o,2	8,9
S	$\pm$2,o	$\pm$1,7	$\pm$1,4	$\pm$1,8	$\pm$1,o	$\pm$1,4
VK %	3,7	8,6	5,3	3,o	3,3	15,7

Tab.3

Mit der densitometrischen Auswertung gelingt es zur Zeit nur, die relative Verteilung der Lipide der 3 Lipoproteinfraktionen zu erfassen. Bisher ist nicht sicher, ob eine gleichmäßige und quantitative Anfärbung aller Lipide mit Ölrot erfolgt und ob die Flächensumme der 3 Lipidfraktionen der Konzentration der Gesamtlipide des Plasmas ent-

spricht. Wenn dies der Fall ist, dann kann aus den rel.% und der Gesamtlipidkonzentration die absolute Konzentration (K) der Lipidanteile der drei Lipoproteinfraktionen wie folgt berechnet werden:

$$K(mg\%) = \frac{rel.\% \cdot GL}{100} mg\%$$

(KLEMENS u.SCHMALBECK,1969,197o).

5. Statistik (SACHS,1968; Documenta Geigy,1962)

Die angegebenen Formeln gelten für eine Normalverteilung.

5.1 Mittelwert: ($\bar{x}$)

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

x = Einzelwert

n = Anzahl der Einzelwerte

5.2 Streuung:(S) mittlere Quadratabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert (standard deviation)

$$S = \sqrt{\frac{(\bar{x} - x)^2}{n - 1}}$$

5.3 Schätzung für die Unsicherheit des Mittelwertes ($S\bar{x}$) (standard error of the mean)

$$S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

5.4 Variationskoeffizient (VK)

$$VK\ \% = \frac{S \times 100}{\bar{x}}$$

5.5 linearer Korrelationskoeffizient (r)

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{\left[n \sum x^2 - (\sum x)^2\right] \left[n \sum y^2 - (\sum y^2)\right]}}$$

5.6 Lineare Regressionsfunktion ($y = a_{yx} + b_{yx}x$)

a_{yx} und b_{yx} sind die Regressionskoeffizienten, die dem Schnittpunkt der Geraden $y = a_{yx} + b_{yx}x$ mit der y-Achse und ihrer Steigung entsprechen. Sie werden einzeln aus den Wertepaaren x/y ermittelt.

$a = \bar{y} - b\bar{x}$ $\quad \bar{x}$ arithmetisches Mittel der x-Werte

$b = \frac{\sum xy - \bar{x}\sum y}{\sum x^2 - \bar{x}\sum x}$ $\quad \bar{y}$ arithmetisches Mittel der y-Werte

5.7 Vertrauensbereich linearer Regressionsfunktionen(S_{yx})
Berechnet man die Streubreite der einzelnen Punkte der Regressionsgeraden $y = a_{yx} + b_{yx}x$, so kann man die Bandbreite beiderseits der Regressionsfunktion angeben, innerhalb der 67%~1s oder 96%~2s aller Meßpunkte liegen sollten.

$$S_{yx} = \sqrt{\frac{\sum (y - a - bx)^2}{n - 2}}$$

5.8 Rang-Korrelationskoeffizient (R) nach SPEARMAN
Bei rangierten Stichproben x,y einer beliebigen stetigen Verteilung wurde die Abhängigkeit von y und x durch den SPEARMAN'schen Rang-Korrelationskoeffizienten (R) beurteilt.

$$R = 1 - \frac{6\sum Di^2}{n(n^2 - 1)}$$

$Di^2 = (O_{xi} - O_{yi})^2$

O = Ordnungszahl der rangierten Werte x_i und y_i

Es wurde nur $\sum Di^2$ errechnet. Erreicht oder überschreitet die Summe $\sum Di^2$ die Signifikanzschranken

nach außen, so unterscheidet sich R signifikant von Null. Befindet sich $\sum Di^2$ innerhalb der Signifikanzschranken, so läßt sich R von Null nicht unterscheiden (Documenta Geigy, 1962). Kommen viele Bindungen (ties) vor, so gilt

$$R = 1 - \frac{6 \sum Di^2}{(n^3 - n) - (Tx + Ty)}$$

Tx,Ty = Hilfsrechengrößen

$Tx = 1/2 \sum (tx^3 - ty)$

$Ty = 1/2 \sum (ty^3 - ty)$

5.9 t-Test

Vergleich von zwei unverbundenen Stichprobenmittelwerten.

Formel

$$t = \frac{\left| \bar{x} - \bar{y} \right|}{\sqrt{\frac{(n_x - 1) S_x^2 + (n_y - 1) S_y^2}{n_x + n_y - 2} \left(\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y} \right)}}$$

Freiheitsgrad: $n_x + n_y - 2$

III. E R G E B N I S S E des methodischen Teils

1. Vergleich der Lipid-Elektrophorese (L-EPH) auf Cellulose-Acetatfolie (CAF) und in Agarose-Agar

Wegen der im Abschnitt Densitometrie beschriebenen, festgestellten Differenzen beider L-EPH-Verfahren soll nun untersucht werden, welche der beiden L-EPH für praktische Belange am einfachsten und zuverlässigsten angewendet werden kann. Es soll untersucht werden

1. welche der beiden Methoden praktisch am leichtesten durchzuführen ist,
2. welche Methode zur besten Trennung der Lipoproteine führt und
3. ob die Relativprozente der 3 Lipoproteinfraktionen und deren Lipidgehalt von Personen mit Normo- und Hyperlipoproteinämien bei beiden Elektrophoreseverfahren übereinstimmen.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden von Nüchternsera von 55 Personen jeweils eine Lipid-EPH auf CAF und eine in Agarose-Agar ausgeführt und die Ergebnisse quantitativ und qualitativ miteinander verglichen.

Unter Berücksichtigung von Zeitaufwand und Handhabung der Methoden ergab sich, daß bei Anwendung der L-EPH in Agarose-Agar diesem Verfahren für Routinebelange aus folgenden Gründen der Vorzug zu geben ist:

1. Die Färbedauer in Ölrot O-Lösung beträgt für die Elektrophoresen in Agarose-Agar nur 4 Stunden, während die CA-Folien 12 Stunden angefärbt werden müssen. Zudem müssen die einzelnen CA-Folien in der Farblösung des öfteren hin und her gewendet werden, damit eine gleichmäßige Anfärbung gewährleistet ist.

2. Mit dem Färben der Lipoproteinfraktionen sind alle Arbeitsgänge bei Anwendung von Agarose-Agar beendet. Dies trifft für die Darstellung der LP-Fraktionen auf CAF nicht zu. Hier müssen nach dem Anfärben noch zwei Arbeitsschritte durchgeführt werden:
   a) das Entfärben der CA-Folien in Hypobromidlösung und
   b) das Transparentmachen in Methanol-Eisessig-Lösung.

Das Fehlen dieser beiden Arbeitsgänge hat außer Zeitersparnis noch weitere Vorteile: Die unangenehme Belästigung durch die stechenden und zu Tränen reizenden Bromid- und Eisessigdämpfe unterbleibt. Zusätzliche methodische Fehlermöglichkeiten durch die Behandlung der CA-Folien mit Hypobromid-Lösung und Eisessig-Methanol fallen fort.

Es stellt sich nun die Frage, ob der praktikableren Methode andere Nachteile, z.B. in der Trennung der Fraktionen im Vergleich zur CAF-Elektrophorese, anhaften können. Im folgenden soll nun dargelegt werden, ob die L-EPH auf CAF und in Agarose-Agar zu einer gleich guten Trennung der LP führten und ob Unterschiede festzustellen waren.

Abb.8 zeigt die L-EPH eines Patienten mit Typ IIb auf CAF und in Agarose-Agar. Mit beiden Verfahren werden die LP deutlich in drei LP-Banden getrennt. Dennoch ergaben sich keine oder folgende Unterschiede:

1.1 Reproduzierbarkeit der Lipid-Elektropherogramme

Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit besteht zwischen den beiden Verfahren kein Unterschied. Führt man mit gleicher Spannung und Zeit vom gleichen Serum mehrere Elektrophoresen aus, so gleichen sich die Lipid-Elektropherogramme

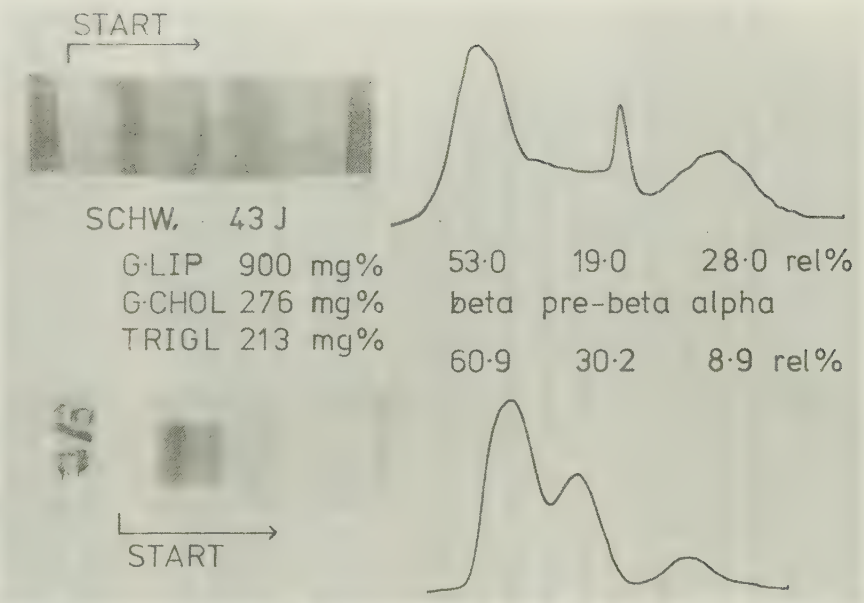


Abb.8: L-EPH (Typ IIb) auf CAF (oben) und in Agarose-Agar(unten)

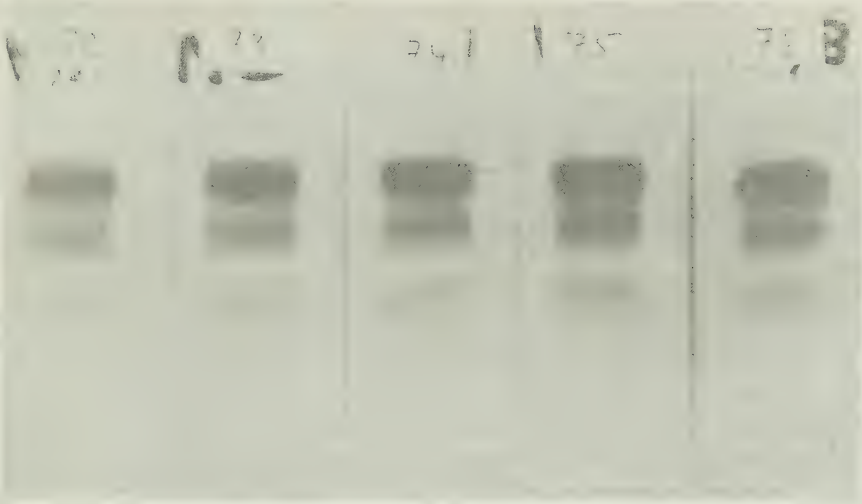


Abb.9: L-EPH in Agarose (Typ IIb)
fünffache Ausführung vom gleichen Serum

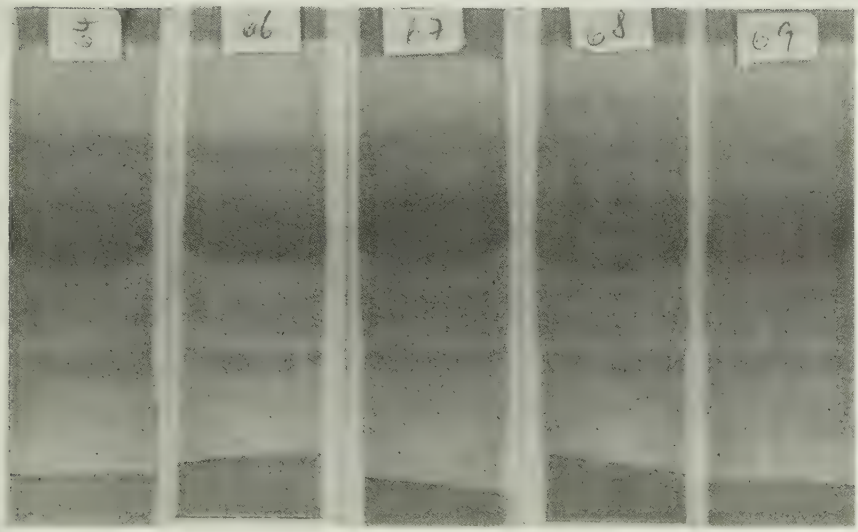


Abb.10: L-EPH auf CAF (Typ IV)
fünffache Ausführung vom gleichen Serum

fast spiegelbildlich. Die Abbildungen 9 und 10 demonstrieren die gute Reproduzierbarkeit der L-EPH sowohl in Agarose-Agar als auch auf CAF für die Typen IIb und IV, was sich für Normalpersonen schon in der geringen Fehlerbreite bei der densitometrischen Auswertung (siehe dort) verschiedener Lipidelektropherogramme des gleichen Serums gezeigt hatte.

1.2. Trennungsweite der LP-Banden

Auf CAF kommt es zu einer weiteren Trennung der einzelnen LP-Fraktionen als in Agarose-Agar. Besonders die ß-Bande ist genügend weit von der prä-ß-Bande getrennt, während diese beiden Banden in Agarose kurz aufeinander folgen. Für die optische (qualitative) Beurteilung und Einordnung zu einem bestimmten HLP-Typ reicht die Trennung jedoch bei beiden Elektrophoresearten aus. Bei der densitometrischen Auswertung der Lipidelektropherogramme auf Agarose-Agar hingegen können manchmal Schwierigkeiten auftreten, wenn beide Spitzen (peaks) der Banden zu dicht beieinander liegen und somit die Relativprozentanteile der ß- und prä-ß-Lipoproteinbande nicht eindeutig abgetrennt werden können.

1.3 Scharfrandigkeit der LP-Banden

Auf CAF sind die LP-Banden sowohl kathoden- als auch anodenwärts nicht scharf abgesetzt. Besonders die ß-LP-Bande zeigt eine schleierförmige grobzackige Begrenzung. Lediglich die prä-ß-Fraktion tritt glattrandig hervor. Diese Unregelmäßigkeiten in der Begrenzung der Banden konnte bei der L-EPH in Agarose-Agar nicht beobachtet werden.

1.4 Intensität der α-LP-Bande

Auf Agarose wird die α-LP-Bande fast ausschließlich schwächer angefärbt als bei der L-EPH auf CAF. Dies ist schon beim optischen Vergleich zu sehen und wird durch die densitometrische Auswertung bestätigt. Über die Gründe können nur Vermutungen ausgesprochen werden, es ist möglich, daß im Medium Agarose-Agar ein Teil der α-LP auf der "Wanderungsstrecke" liegen bleibt,oder aber daß für diese Bande gegenüber dem Ölrot O ein geringerer Färbekoeffizient gilt als auf CAF.

1.5 Anfärbbarkeit des Trägermediums

Agarose-Agar nimmt überhaupt kein Ölrot O auf. Der Untergrund der Lipidelektropherogramme in Agarose-Agar ist deshalb auch an Stellen, die keine Lipoproteine enthalten, völlig farblos und transparent. CA-Folien färben sich hingegen auch an LP freien Stellen geringgradig rot an (BECKERING u.ELLEFSON,197o; FARBER et al.,1969; COLFS u.VERHEYDEN,1967). Dieser überschüssige Farbstoff läßt sich nicht im Entfärbebad mit Natriumhypobromid vollständig eliminieren, so daß der Untergrund der CAF zwischen den LP-Banden etwas rötlich und manchmal auch wolkig bleibt. Dies macht sich störend bei der densitometrischen Auswertung bemerkbar.

1.6 Trennungsvermögen auf CAF und Agarose-Agar für Sera mit pathologischer Lipidkonzentration

Beide Elektrophoresemedien unterscheiden sich auch hinsichtlich ihrer Fähigkeit, LP-Fraktionen hoch pathologischer Sera zu trennen. Die schärfste Trennung wird auf CAF erzielt. Das zeigt Abb. 11 bei einem Patienten (Typ IV) mit einer Triglyzeridkonzentration von 1 214 mg%.

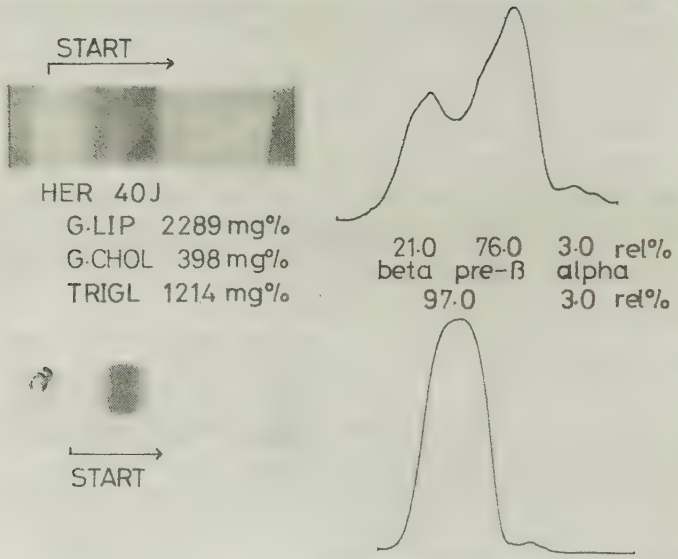


Abb.11: L-EPH auf CAF (oben) und in Agarose-Agar bei einem Pat. mit Typ IV.

Während bei der L-EPH auf CAF (oben) noch deutlich eine ß-und prä-ß-Bande zu erkennen sind, erscheint auf Agarose-Agar nur eine Bande. Ein weiterer Unterschied besteht darin, daß bei der L-EPH auf Agarose schon bei geringerer TG-Konzentration das sog."trailing" beobachtet wird (Abb.12).

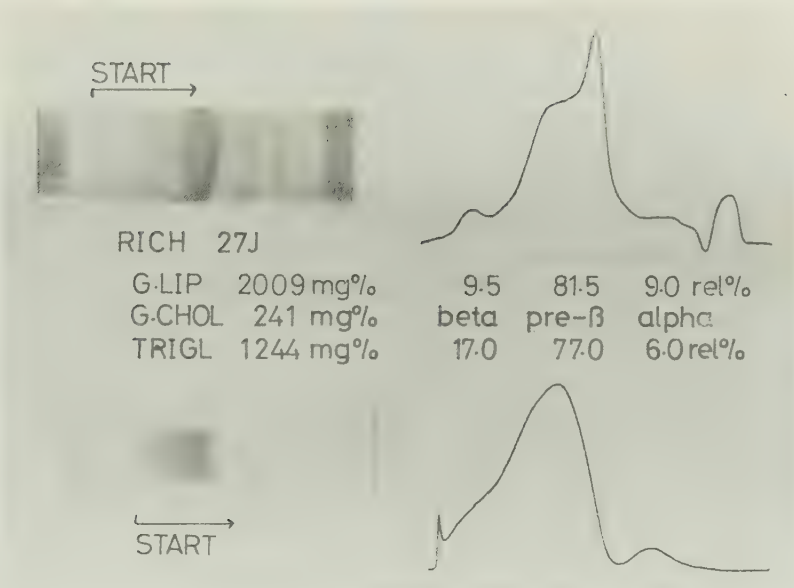


Abb.12: L-EPH auf CAF (oben) und in Agarose-Agar(unten) beim Typ IV
"Trailing" bei der L-EPH in Agarose-Agar.

Darunter versteht man eine Schleppenbildung bis zum Start hin. Auf CAF wird bis zu TG-Konzentrationen von 2 ooo mg% eine gute Trennung der ß- von der prä-ß-Bande erzielt. Ein "trailing" tritt nicht auf. Bei niedrigen TG-Konzentrationen zeigen beide Medien eine gute Übereinstimmung in der Trennung der Banden. Unter 7o mg% TG läßt sich sowohl auf Agarose als auch auf CAF meistens keine prä-ß-

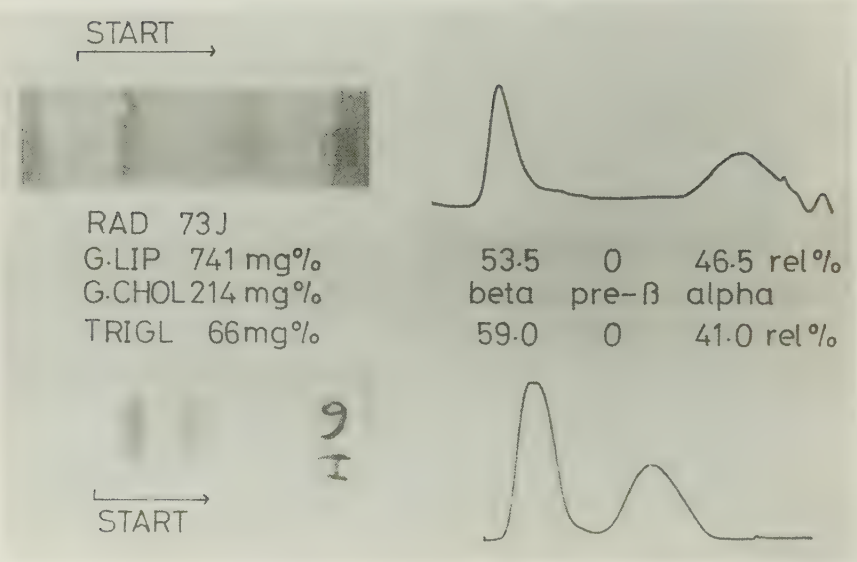


Abb.13: Fehlen der prä-ß-Bande bei niedriger TG-Konzentration bei der L-EPH auf CAF und in Agarose-Agar.

Bande mehr nachweisen (Abb.13). Ein Teil der TG wird dann von den ß-LP transportiert (FREDRICKSON et al., 1967; KLEMENS u.SCHMALBECK,1969,197o; FREDRICKSON u. LEES,1965).

1.7 Auftreten von zusätzlichen Banden

Wird CAF als Trägermedium angewandt, dann findet man in ca.1o - 2o% der Fälle anodenwärts der α-LP-Fraktionen eine weitere Bande, die von einem weißen Hof umgeben ist (Abb.14, 1o und 12). Diese Bande liegt noch im Bereich des Albumins. Es soll sich dabei um freie, nicht veresterte Fettsäuren handeln, die vom Albumin transportiert und von Ölrot O angefärbt werden (KLEMENS u.SCHMALBECK,1969, 197o; BECKERING u.ELLEFSON,197o; CHARMAN u.LANDOWNE,1967; COLFS u.VERHEYDEN,1967). Auch bei Anwendung von Agarose-Agar wird manchmal die α-Bande in zwei Komponenten gespalten (CRAMER,1962; COLFS u.VERHEYDEN,1967; POSTMA u.STORES,1968; DYERBERG u.HJØRNE,197o).

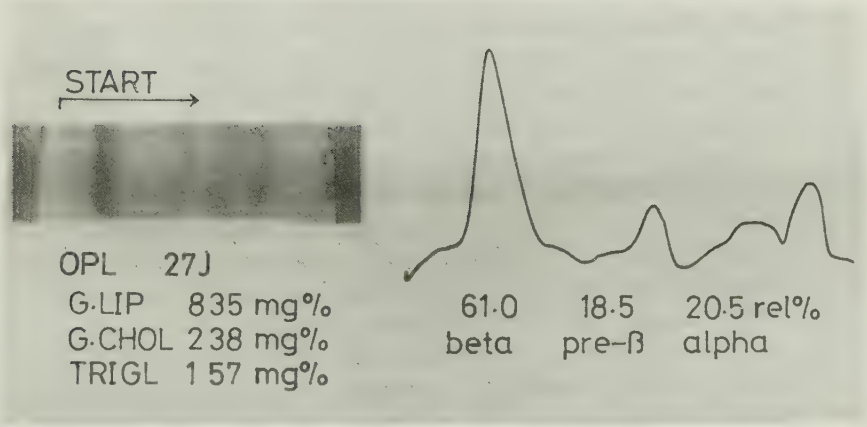


Abb.14:Zusätzliche Bande bei der L-EPH auf CAF anodenwärts der α-LP-Fraktion.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Auf CAF und in Agarose-Agar werden die LP in drei vergleichbare Fraktionen getrennt. Eine schärfene Trennung der Banden erfolgt auf CAF. Dem steht aber die schwierigere Handhabung der Anfärbung der LP-Fraktionen sowie die Eigenanfärbung der CA-Folien mit Ölrot O gegenüber.
Nach Darlegung der qualitativen methodischen Unterschiede soll nun geprüft werden, ob sich auch quantitative für beide Methoden ergeben.

2. Quantitative Auswertung und Vergleich der beiden Elektrophoreseverfahren bei Normalpersonen (NP)

Dieser Vergleich ist wichtig, weil in der Klinik angestrebt werden sollte, mit Hilfe der GL-Konzentrationen und der relativen Verteilung der drei LP-Fraktionen semiquantitative Aussagen über die Lipidkonzentrationen (mg%) in den drei LP-Fraktionen zu machen. Für diese Vergleichsuntersuchungen über relative Verteilung und absoluten Lipidgehalt der drei sowohl auf Agarose-Agar als auch auf CAF getrennten LP-Fraktionen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.
Es wurden die Sera von 28 Normalpersonen, 15 Sera von Pat. mit Typ IV und 12 Sera vom Typ IIa nach beiden Verfahren elektrophoretisch getrennt und die Relativprozente und absoluten Lipidkonzentrationen der LP-Fraktionen beider Methoden miteinander verglichen. Die Ergebnisse zeigt Tab.4.

Es erhebt sich nun die Frage, welches L-EPH-Verfahren ein getreueres, "wahres"Bild über die Verteilung der LP-Fraktionen im Serum wiedergibt. Zum Vergleich wurden Ergebnisse anderer Autoren mit der präparativen Ultrazentrifuge herangezogen. Der Vergleich der absoluten Lipidkonzentrationen der korrespondierenden LP-Fraktionen von L-EPH (rel.% x $\frac{GL}{100}$) und Ultrazentrifuge (FREDRICKSON et al., 1967; EWING et al.,1965) zeigt, daß die ß-, prä-ß- und α-Lipoproteine der Lipidelektrophorese auf CAF gut mit denen der UZ übereinstimmen (Tab.5). Dies läßt vermuten, daß bei der Lipidelektrophorese auf CAF der Färbekoeffizient von Ölrot O für die Lipide der drei LP-Fraktionen gleich groß sein muß (KLEMENS u.SCHMALBECK,1969). Wegen dieser guten Übereinstimmung in den Absolutwerten ist die L-EPH auf CAF offenbar aussagefähiger als die auf Agarose.

	LP-Banden (rel.%)			Lipidanteile der LP-Franktionen ($\frac{\text{rel.\%} \cdot \text{GL}_{\text{mg\%}}}{100}$)		
		CAF	AGAROSE		CAF	AGAROSE
Normale	beta	56,9 ± 12,2	65,9 ± 11,2	beta	419 ± 94,9	485 ± 79,6
GL n = 28 736 mg% ± 123,4	prä-ß	11,3 ± 5,7	14,7 ± 6,5	prä-ß	83 ± 48,9	108 ± 50,9
	alpha	31,8 ± 9,4	19,4 ± 9,4	alpha	234 ± 69,0	143 ± 62,5
Typ II	beta	61,8 ± 7,7	68,2 ± 7,0	beta	605 ± 107,6	667 ± 131,8
GL n = 12 978 mg% ± 149,5	prä-ß	12,5 ± 8,0	14,4 ± 7,5	prä-ß	122 ± 91,3	141 ± 80,1
	alpha	25,7 ± 9,9	17,4 ± 9,3	alpha	251 ± 102,1	170 ± 96,3
Typ IV	beta	54,2 ± 8,2	58,6 ± 6,7	beta	570 ± 178,8	616 ± 173,7
GL n = 15 1052 mg% ± 306,7	prä-ß	25,3 ± 16,6	32,4 ± 14,3	prä-ß	266 ± 384,4	341 ± 336,5
	alpha	20,5 ± 6,5	9,0 ± 2,9	alpha	216 ± 53,5	95 ± 24,3

Tab.4: Relative Verteilung und absoluter Lipidgehalt der LP-Fraktionen nach elektrophoretischer Trennung auf CAF und Agarose-Agar.

	ß-LP LDL (rel.%)	prä-ß-LP VLDL (rel.%)	α-LP HDL (rel.%)	GL (mg%)	GL · rel.% / 1oo ß-LP-LDL (mg%)	prä-ß-LP VLDL (mg%)	α-LP HDL (mg%)
Elektrophorese							
AGAROSE n = 28	65,9 ± 11,2	14,7 ± 6,5	19,4 ± 8,3	736 ±123,4	485 ±79,6	1o8 ± 5o,9	143 ± 62,5
CAF n = 28	56,9 ± 12,2	11,3 ± 5,7	31,8 ± 9,4		419 ±94,9	83 ± 48,9	234 ± 69,o
CAF n = 118	58,o ± 7,1	1o,6 ± 5,7	31,4 ± 8,3	747 ±115,7	433 ±88,2	79 ± 46,6	235 ± 68,5
ULTRAZENTRIFUGE							
FREDRICKSON et al. (1967				845	425	15o	27o
EWING et al. (1965)	n = 16		♂	831 ± 191	439 ± 99	129 ± 122	3oo ± 83
	n = 16		♀	753 ± 143	389 ± 79	59 ± 63	457 ± 115

Tab.5: Vergleich der absoluten Lipidkonzentrationen der korrespondierenden LP-Fraktionen von L-EPH (rel.‰ GL/1oo) und Ultrazentrifuge (Literatur)

Zwischen beiden Verfahren bestehen gerichtete Abweichungen, wie im folgenden ausgeführt wird. Bei Normalpersonen ergibt sich zwischen den Relativprozenten der ß-, prä-ß- und α-LP-Bande für beide Verfahren eine Korrelation von $p < o,ool$. Entsprechendes gilt für die Lipidanteile in mg% der drei LP-Fraktionen. Das bedeutet einen engen Zusammenhang zwischen den Werten (rel.% resp. mg%) beider Lipid-EPH-Arten. Einem hohen Wert in der L-EPH auf CAF entspricht mit nur o,1%iger Unsicherheit ein hoher Wert in der L-EPH auf Agarose-Agar. In den Abbildungen 15 und 16 sind die entsprechenden Regressionsgeraden dargestellt. Es wurden dabei sowohl die rel.% (Abb.15, S.58) als auch der absolute Lipidgehalt (Abb.16, S.58) der drei LP-Fraktionen auf CAF (Abszisse) mit den auf Agarose (Ordinate) in Beziehung gesetzt. Die Steigung der Regressionsgeraden ist für jede LP-Fraktion (rel.% und mg%) unterschiedlich groß, was bedeutet, daß jede LP-Bande für sich bei der L-EPH in Agarose oder auf CAF durch das jeweilige Medium in unterschiedlich starkem Maße beeinflußt wird.

Es soll nun gezeigt werden, ob man bei bekannten Relativprozentwerten der L-EPH auf CAF auf die entsprechenden Relativprozentwerte bei L-EPH in Agarose umrechnen kann.

Beispiel: In Abb.15 sind beim Vergleich der ß-LP (rel.%) die 95%igen Vertrauens- und Toleranzgrenzen der Regressionsfunktion eingezeichnet. Wird auf CAF ein rel.%-Wert für die ß-LP-Fraktion von 5o rel.% bestimmt, dann entspricht diesem auf Agarose ein zugeordneter rel.%-Wert von 6o,7 rel.% bei einer Streuung im 95%igen Vertrauensbereich von $\pm$ 2,5 rel.%. 95% aller möglichen Y-Werte (rel.% in Agarose), die man dem X-Wert 5o rel.% (CAF) jedoch zuordnen kann, liegen im Toleranzbereich. Dieser beträgt für den zugeordneten Y-Wert 6o,7 rel.% $\pm$ 12,2 rel.%. Es lassen sich also wegen des großen Toleranzbereiches aus den Werten der L-EPH auf CAF keine hinreichend genauen Werte für die Agarose-L-EPH ermitteln.

ABB. 15: Vergleich L-EPH auf Agarose und CAF: rel.% der LP-Banden bei NP(n=28)

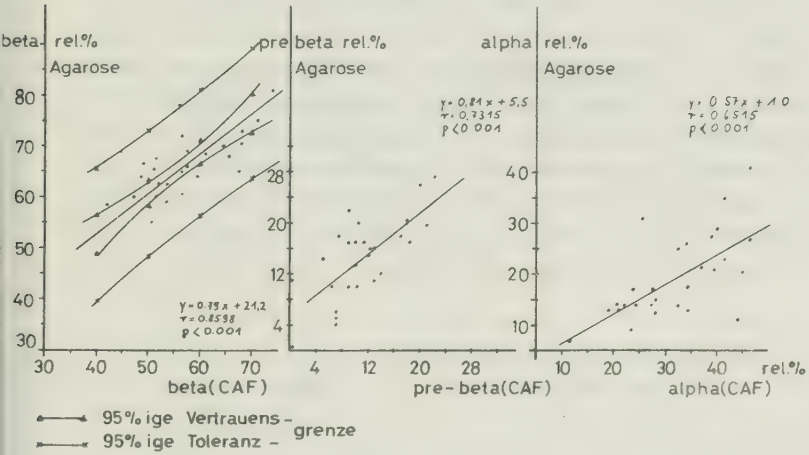
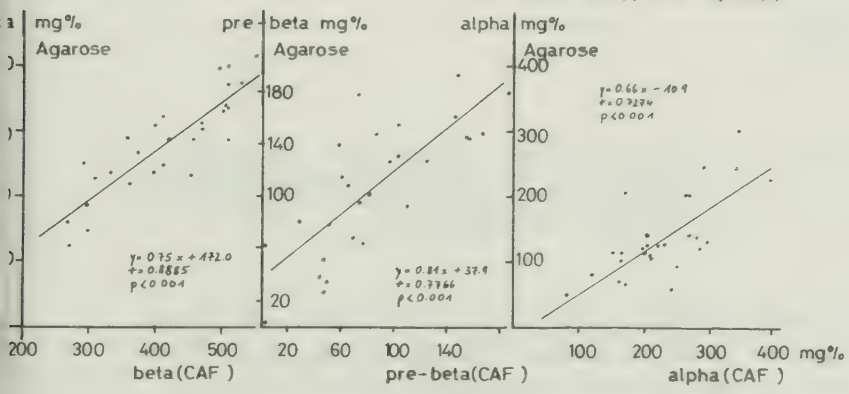


ABB. 16: Vergleich L-EPH auf Agarose und CAF: Lipidanteile der LP-Fraktionen (rel.% x GL/100) bei NP(n=28)



3. Quantitative Auswertung und Vergleich beider Elektrophoreseverfahren bei Pat. mit HLP vom Typ IIa und Typ IV

Die Zahl der untersuchten Personen mit Typ IIa und IV war klein (n = 12; n = 15). Hier konnte nur mittels des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten geprüft werden, ob auch für die Lipoproteinbanden der zwei Typen nach Trennung mit den beiden Lipidelektrophoresearten eine Korrelation mit genügender Signifikanz erstellt werden kann. Das Ergebnis zeigt Tab.6.

		Typ IIa (n = 12) p (2α)	Typ IV (n = 15) p (2α)
Beta LP	(rel.%)	$< 0{,}10$	$> 0{,}10$
	(mg%)	$< 0{,}02$	$< 0{,}02$
prä-ß LP	(rel.%)	$> 0{,}10$	$> 0{,}10$
	(mg%)	$< 0{,}05$	$< 0{,}10$
Alpha LP	(rel.%)	$< 0{,}02$	$> 0{,}10$
	(mg%)	$< 0{,}05$	$> 0{,}10$

Tab.6: Signifikanzen der Korrelationen der Relativprozente bzw. des absoluten Lipidgehaltes der entsprechenden LP-Banden nach L-EPH auf CAF und Agarose-Agar (n.SPEARMAN)

So korrelierten beim Typ IIa nur die Absolutwerte (mg%) der ß-LP beider Verfahren. Eine Signifikanz ergab sich auch für die α-Lipoproteine sowohl für die rel.% als auch für die Absolutwerte (mg%). Eine wesentlich ungünstigere Übereinstimmung wurde beim Typ IV festgestellt.

Hier ergab sich nur die gute Übereinstimmung für die ß-Lipoproteine in mg%, während für die prä-ß- und α-Lipoproteine mit beiden Elektrophoreseverfahren ganz unterschiedliche Werte in rel.% und in mg% erhoben wurden. Wegen der geringen Anzahl der Untersuchungen bei diesen Typen soll hieraus jedoch keine Schlußfolgerung gezogen werden.

IV. E R G E B N I S S E des klinischen Teils

In den nun folgenden Abschnitten wird untersucht, ob bei den Personen des Gesamtkollektis, die einen normalen Lipidstatus aufwiesen [Normalpersonen (NP)] , eine Beziehung der GC-, der TG- und der GL-Konzentration zum Alter oder zum Geschlecht festzustellen war.
Außerdem sollen die Ergebnisse der L-EPH auf CAF bei NP mitgeteilt werden und zwar hinsichtlich der Fragen nach Normalwerten der densitometrischen Auswertung der Lipidelektropherogramme und nach einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der einzelnen LP-Fraktionen.
Ferner wird dargelegt, ob und welche Beziehungen zwischen der GC-Konzentration im Serum und der ß-LP Fraktion bzw. der TG-Konzentration im Serum und der prä-ß LP-Fraktion bei NP und bei Personen mit HLP-Typ IIa, IIb und IV bestanden. Zuletzt wird auf die Häufigkeit von HLP unter dem untersuchten Probandengut und deren Zuordnung zu den von FREDRICKSON vorgeschlagenen Typen eingegangen.

1. Abhängigkeit des Gesamtcholesterins (GC) von Alter und Geschlecht bei Normalpersonen (NP).

Bei 131 Frauen und 76 Männern wurde untersucht, ob das Gesamtcholesterin (GC) mit zunehmendem Lebensalter anstieg und ob sich Unterschiede in der GC-Konzentration zwischen beiden Geschlechtern ergaben. Tab.7 zeigt die Mittelwerte des GC für 3 verschiedene Altersgruppen von beiden Geschlechtern. Mit fortschreitendem Alter stieg bei beiden Geschlechtern die GC-Konzentration an. Die Zunahme des Mittelwertes der bis 3o-jährigen NP (Männer wie Frauen) von 195 bzw.193 mg% auf 232 bzw.246 mg% bei den 5o-7o -jährigen NP war mit $p < o,ool$ statistisch hoch signifikant (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient).

	Männer	Anzahl n	Durchschnitts-alter	Gesamt-Cholesterin (mg%)	$S\bar{x}$
I	18 - 29 J	26	24.2	195 ± 27,3	5.3
II	3o - 49 J	26	37.4	215 ± 26.6	5.2
III	5o - 7o J	24	63.5	232 ± 33.7	6.9
	Frauen				
I'	18 - 29 J	35	23.2	193 ± 21.3	3.6
II'	3o - 49 J	47	39.9	224 ± 29.6	4.3
II'	5o - 7o J	49	61.5	246 ± 34.3	4.9

$S\bar{x}$ = standard error of the mean

pearman'scher Rangkorrelationskoeffizient (R):

änner n = 76 R = o,4781 p (2α) < o.ool
rauen n = 131 R = o,57oo p (2α) < o.ool

tudent-t Test:

I/I' t-Wert o.3218 o,7 < p(2α) < o,8
II/II' t-Wert 1.2899 o,2 < p(2α) < o,3
II/III' t-Wert 1.6485 o,1 < p(2α) < o,2

Tab.7: Konzentration des Gesamtcholesterins in verschiedenen Altersstufen bei Männern und Frauen (Normalpersonen)

Während sich also eine Abhängigkeit der GC-Konzentration zum Lebensalter fand, ergab sich, daß zwischen den beiden Geschlechtern in den entsprechenden Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden (Student-t-Test). Ein Befund, der von Interesse ist, weil zahlreiche Untersucher für geschlechtsreife Frauen niedrigere GC-Werte angegeben haben als für Männer in entsprechendem Alter.

2. Verhalten der Triglyzeride (TG) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei Normalpersonen (NP).

Bei denselben Personen (131 Frauen und 76 Männern im Alter von 17 bis 7o Jahren) wurde untersucht, ob sich ähnlich wie beim Cholesterin die TG-Konzentration mit zunehmendem Alter änderte. Aus Tab.8 ist ersichtlich, daß bei Frauen der 2.und 3.Dekade die TG mit 92 $\pm$ 37,4 mg% im Vergleich zu den Werten von Frauen der 5.bis 7.Dekade (TG 1o3 $\pm$ 33,6 mg%) nicht signifikant zunahmen. Bei den Männern stiegen die Serumkonzentrationen der TG von der 2.und 3. bis zur 5.Dekade von 89 $\pm$ 32,2 mg% auf 1o7 $\pm$ 29,8 mg% an. Danach fielen sie wieder ab. Statistisch ließ sich jedoch auch bei den Männern mit Hilfe des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten die Nullhypothese nicht widerlegen, d.h. es bestand kein Zusammenhang zwischen Triglyzeridgehalt und Alter bei NP beider Geschlechter.

Für die TG-Konzentration ergaben sich auch in den Altersgruppen beider Geschlechter keine Unterschiede (Student-t-Test). Da die Mittelwerte für die TG von Männern und Frauen nahe beieinander lagen, wurden sie zusammengefaßt. Von 2o7 untersuchten NP betrug der Mittelwert 97 $\pm$ 34,2 mg%.

	Männer	Anzahl n	Durchschnitts-alter J	Triglyzeride mg %	$S\bar{x}$
I	bis 29 J	26	24.2	89 ± 32.2	6.3
II	3o - 49 J	26	37.4	1o7 ± 29.8	5.8
III	5o - 7o J	24	63.5	99 ± 37.2	7.6
	Frauen				
I'	bis 29 J	35	23.2	92 ± 37.4	6.3
II'	3o -49 J	47	39.9	93 ± 34.o	5.o
III'	5o -7o J	49	61.5	1o3 ± 33.6	4.8
gesamt		2o7		97.1 ±34.2	2.3

$S\bar{x}$ = standard error of the mean

Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient (R):

Männer n = 76 R = o.1884 p(2α): n.s.
Frauen n = 131 R = o.o264 p(2α): n.s.

Student-t Test:

I/I' t-Wert o.3286 $o,7 < p(2\alpha) < o,8$
II/II' t-Wert 1.76oo $o,o5 < p(2\alpha) < o,1$
III/III' t-Wert o,4615 $o,6 < p(2\alpha) < o,7$

Tab.8: Konzentration der Triglyzeride bei Männern und Frauen in verschiedenen Altersstufen (Normalpersonen)

3. Verhalten der Gesamtlipide (GL) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei Normalpersonen (NP).

Von 141 Normalpersonen wurden bei 56 Männern und 85 Frauen im Alter von 17 - 7o Jahren die Gesamtlipide (GL) im Serum bestimmt. Tab.9 zeigt das Verhalten der GL bei Männern und Frauen für 3 verschiedene Altersgruppen.
Daraus wird ersichtlich und durch die statistische Untersuchung (Spearman'scher Randkorrelationskoeffizient) ließ sich bestätigen, daß mit dem Alter die Konzentration der GL zunimmt.

In den einzelnen Altersstufen war die GL-Konzentration bei Frauen um ungefähr 5o mg% höher als bei Männern. Geringe signifikante Unterschiede (mittels Student-t-Test) ergaben sich jedoch nur in der Altersgruppe von 3o - 49 Jahren ($o,o5 < p\ (2\alpha) < o,1$). Der Mittelwert für die GL aller Altersgruppen (n = 85) lag bei Frauen um 65 mg% höher als bei Männern.
Die Mittelwerte betrugen bei den Männern bei einem Durchschnittsalter von 41,3 J 7o9 $\pm$ 122.7 mg%, bei den Frauen bei einem Durchschnittsalter von 44,1 J 774 $\pm$ 1o8,3 mg%.

	Männer	Anzahl n	Durchschnitts-alter J	Gesamtlipide mg%	$S\bar{x}$
I	bis 29 J	19	24.4	631 ± 95.1	21.8
II	3o - 49 J	19	37.4	724 ± 97.9	22.5
III	5o - 7o J	18	63.3	774 ± 12o.6	28.4
		56	41.3	7o9 ± 122.7	16.4
	Frauen				
I'	bis 29 J	17	23.9	683 ± 98.5	23.9
II/II'	3o- 49 J	31	39.5	78o ± 1o7.5	19.3
III/III'	5o-7o J	37	57.2	81o ± 91.o	15.2
		85	44.1	774 ± 1o8.3	11.7

$S\bar{x}$ = standard error of the mean

Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient (R):

Männer n= 56 R = o.52o6 $p(2\alpha) < o.ool$

Frauen n= 85 R = o.4272 $p(2\alpha) < o.ool$

Student-t Test:

I/I' t-Wert 1.61o8 $o.1 < p(2\alpha) < o.2$

II/II' t-Wert 1.849o $o.o5 < p(2\alpha) < o.1$

III/III' t-Wert 1.2355 $o.2 < p(2\alpha) < o.3$

Tab.9: Verhalten der Gesamtlipide bei Männern und Frauen in verschiedenen Alters-stufen (Normalpersonen)

4. Ergebnisse der Lipidelektrophorese (L-EPH) auf Cellulose-Acetat-Folie (CAF) bei Normalpersonen (NP).

In dem jetzt folgenden Abschnitt soll untersucht werden, ob die LP-Fraktionen eine Abhängigkeit zum Alter und Geschlecht zeigen. Von 118 NP wurden die Ergebnisse der L-EPH auf CAF für die Beurteilung der alters- und geschlechtsabhängigen Verteilung der LP-Fraktion verwertet.

4.1 Relativprozente (rel.%) der Lipoprotein-(LP)-Fraktionen

Tab.1o zeigt die mittleren Relativprozente (rel.%) der LP-Banden bei Männern (n = 47) und Frauen (n = 71) verschiedener Altersgruppen. Obwohl die Mittelwerte der rel.% für die ß-LP-Bande bei Männern mit steigendem Alter abfielen, ließ sich jedoch diese Abnahme statistisch (SPEARMAN) nicht sichern. Bei den Frauen hingegen fand sich mit dem Alter ein Anstieg der ß-LP-Bande auf mäßigem Signifikanzniveau ($p(2\alpha) < o,o5$). Bei Männern und Frauen blieben bis zum hohen Alter von 7o Jahren die rel.% für prä-ß- und α-LP weitgehend konstant. Entsprechend dem altersabhängigen Anstieg der rel.%-Werte der ß-LP bei Frauen ergaben sich signifikante Unterschiede ($p(2\alpha) < o,o2$). zum männlichen Geschlecht für die Altersgruppe von 5o - 7o Jahren. Männer im Alter von 5o - 7o Jahren hatten eine geringere ß-LP-Bande (rel.%) als Frauen. Für die ß-, prä-ß- und α-LP-Banden der anderen Altersgruppen bestanden in den rel.%-Werten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. Trotz der festgestellten Abweichung der ß-LP (rel.%) im höheren Alter wurden die Ergebnisse der L-EPH von Männern und Frauen zusammengefaßt, um überhaupt Anhaltspunkte über die Normalwerte der Lipidelektrophorese auf CAF zu erhalten.

	Anzahl n	Durchschnitts-alter	ß-LP(rel.%)	$S_{\bar{x}}$	prä-ß-LP(rel.%)	$S_{\bar{x}}$	α-LP(rel.%)	$S_{\bar{x}}$
Männer								
bis 29 J	14	24,4	59,1 ± 6,4	1,7	1o,1 ± 6,o	1,1	32,1 ± 8,5	1,6
3o -49 J	19	37,3	57,2 ± 7,9	1,9	12,5 ± 4,9	1,2	3o,2 ± 7,5	1,8
5o -7o J	14	64,4	54,6 ± 7,1	1,9	13,3 ± 5,o	1,3	32,1 ± 8,4	2,2
	47		57,1 ± 7,3	1,1	12,o ± 5,2	o,8	3o,9 ± 8,o	1,2
Frauen								
bis 29 J	14	23,9	54,9 ± 5,o	1,3	9,8 ± 5,7	1,5	35,3 ± 8,5	1,6
3o -49 J	28	4o,6	58,5 ± 7,5	1,4	9,5 ± 6,o	1,1	32,1 ± 8,5	1,6
5o -7o J	29	61,o	6o,3 ± 6,7	1,3	9,8 ± 5,8	1,1	29,8 ± 8,5	1,6
	71		58,5 ± 7,o	o,8	9,6 ± 5,6	o,2	31,9 ± 8,5	1,o
Männer u. Frauen	118		58,o ± 7,1	o,6	1o,6 ± 5,7	o,5	31,4 ± 8,3	o,8

$S_{\bar{x}}$ = standard error of the mean

Tab.1o: Rel.% der ß-, prä-ß- und α-LP-Banden bei Männern und Frauen in verschiedenen Altersstufen (Normalpersonen)

Mittelwerte der rel.% der LP-Fraktionen nach lipidelektrophoretischer Trennung auf CAF:

	Männer n=47	Frauen n=71	total = 118
ß-LP-Bande	57,1 ± 7,3	58,5 ± 7,o	58,o± 7,1(rel.%)
prä-ß-LP-Bande	12,o ± 5,2	9,6 ± 5,6	1o,6± 5,7(rel.%)
α-LP-Bande	3o,9 ± 8,o	31,9 ± 8,5	31,4± 8,3(rel.%)

Mit diesen Normalwerten des Gesamtkollektivs werden die Daten von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen des Klinikum Westend verglichen.

4.2 Absolute Lipidmenge in den LP-Fraktionen (mg%)

Die Angaben der LP-Fraktionen in rel.% lassen sich aber nur richtig im Zusammenhang mit der Konzentration der GL interpretieren. Multipliziert man die rel.% der LP-Banden mit der GL-Konzentration des Serums, so erhält man die Lipidanteile der drei LP-Fraktionen in mg%. Voraussetzung ist, daß der Färbekoeffizient von Ölrot O für die drei LP-Banden der gleiche ist, was nach KLEMENS (197o) der Fall sein soll. Dabei muß man sich jedoch bewußt sein, daß es sich hierbei nur um semiquantitative Angaben handeln kann. Vergleichbar exakte Konzentrationswerte der LP-Fraktionen, wie sie nach Trennung mit der Ultrazentrifuge gefunden werden, sind nicht zu erwarten. Die semiquantitativ ermittelten Konzentrationen der drei LP-Fraktionen von Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen zeigt Tab.11.

	Anzahl n	Durchschnitts-alter	Lipidanteile $\frac{\text{rel.\% \cdot GL}}{\text{loo}}$ der ß-LP(mg%)	$S_{\bar{x}}$	prä-ß-LP(mg%)	$S_{\bar{x}}$	α-LP(mg%)	$S_{\bar{x}}$
Männer								
bis 29 J	14	24,4	372 ± 69,8	18,6	67,2 ± 46,8	12,5	191 ± 5o,9	13,6
3o -49 J	19	37,3	416 ± 79,9	18,8	93,3 ± 44,7	1o,5	216 ± 51,5	12,1
5o -7o J	14	64,4	429 ± 81,3	21,7	1o5,o ± 41,9	11,2	25o ± 73,6	19,7
Frauen								
bis 29 J	14	23,9	378 ± 74,7	19,9	66,4 ± 39,6	1o,6	228 ± 66,3	17,7
3o -49 J	28	4o,6	459 ± 97,1	18,3	72,1 ± 46,2	8,7	251 ± 69,3	13,1
5o -7o J	29	61,o	48o ± 65,3	12,1	8o,7 ± 5o,5	9,4	241 ± 77,3	14,4

$S_{\bar{x}}$ = standard error of the mean

Tab.11: Verhalten der Lipidanteile der ß-, prä-ß- und α-LP-Banden($\frac{\text{rel.\% \cdot GL}}{\text{loo}}$) bei Männern und Frauen in verschiedenen Altersstufen (Normalpersonen)

Mit zunehmendem Alter stieg die Konzentration der Lipide in den ß-LP beider Geschlechter signifikant an. (Männer: n = 47; $p < o,ol$; Frauen: n = 71; $p < o,ool$). Wie schon bei der Besprechung der rel.%-Werte ausgeführt wurde, ergab sich für die Lipidanteile der ß-LP-Fraktion zwischen den Altersgruppen von 5o - 7o Jahren für beide Geschlechter ein signifikanter Konzentrationsunterschied (ß-LP bei Männern: 429 $\pm$ 81,3 mg%; bei Frauen:48o $\pm$ 65,8 mg%; $p < o,o5$ nach Student-t Test).

Während also die Lipidanteile in den ß-LP bei Männern und Frauen mit zunehmendem Alter anstiegen, Frauen im Alter von 5o - 7o Jahren sogar höhere Anteile in dieser Fraktion hatten, ergaben sich für den Lipidanteil der prä-ß-LP für beide Geschlechter über mehrere Dekaden keine signifikanten Unterschiede in den Absolutwerten. Bei Männern wurde ferner ein größerer Anstieg der Lipidanteile in den α-LP mit dem Alter als bei Frauen festgestellt ($p < o,o5$). Bei letzteren blieb die Konzentration der Lipide in den α-LP über alle Dekaden konstant. Dennoch konnte für diese Fraktion nach dem Student-t Test innerhalb der einzelnen Altersgruppen für Männer und Frauen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Als Mittelwerte ergeben sich:

Lipidanteile in mg%	Männer n = 47	Frauen n = 71	total n=118
ß-LP	4o9 $\pm$ 79,8	451 $\pm$ 88,4	433 $\pm$ 88,2
prä-ß-LP	88 $\pm$ 45,9	74 $\pm$ 46,6	79 $\pm$ 46,6
α-LP	219 $\pm$ 61,6	242 $\pm$ 71,6	235 $\pm$ 68,5
Gesamt-Lipide	716 $\pm$119,1	767 $\pm$1o9,7	747 $\pm$115,7

5. Relativer und absoluter Lipidgehalt der ß- und prä-ß-Lipoproteinfraktionen als Funktion der Serum-Cholesterin- bzw. Serum-Triglyzerid-Konzentration.

Im folgenden soll untersucht werden, ob Beziehungen zwischen dem relativen und absoluten Gehalt der ß-und prä-ß-LP zur Serum-Cholesterin-bzw.Serum-Triglyzeridkonzentration bestehen. Da die ß-LP vorwiegend die Träger des Cholesterins, die prä-ß-LP jedoch die der Triglyzeride sind, war es naheliegend anzunehmen, daß z.B. eine Hypercholesterinämie mit einem Anstieg der relativen bzw.absoluten Menge der ß-Lipoproteine einhergehen könnte.

> Vor Besprechung der Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe soll nochmals auf die eingangs dargestellten Anteile an Triglyzeriden, Cholesterin und an Phosphatiden in den drei Lipoproteinfraktionen eingegangen werden. Die ß-LP (LDL) bestehen zu 34% aus Cholesterin, die prä-ß-LP (VLDL)zu 64 - 8o% aus Triglyzeriden und die α-LP (HDL) zu 27% aus Phosphatiden (ONCLEY,1964; FURMAN et al.,1966). Eine alleinige Vermehrung der Cholesterine geht fast ausschließlich mit einem Anstieg der ß-LP einher. Eine Zunahme der Triglyzeride hingegen ist entweder mit einer Vermehrung der Chylomikronen oder mit einer solchen der prä-ß-LP zu erklären. Da eine Chylomikronämie im nüchternen Zustand kaum vorkommt, ist eine Korrelierung der prä-ß-Fraktion mit den Triglyzeriden statthaft.

Es stellt sich nun die Frage, ob sich unterschiedlich hohe Serum-Cholesterinkonzentrationen mit den Relativ- und Absolutwerten der ß-LP bzw. unterschiedlich hohe Serum-Triglyzeridkonzentrationen mit den relativen und absoluten Werten der prä-ß-LP korrelieren lassen. Da es nicht sicher ist, ob bei einer HLP die relative bzw. absolute Zusammensetzung einer LP-Fraktion an Triglyzeriden, Cholesterin und Phosphatiden bzw. an Protein immer gleich bleibt, wurde bei den Normolipoproteinämien und den Hyperlipoproteintypen IIa und IIb und IV die anstehenden Beziehungen einzeln berechnet.

5.1 Beziehung zwischen GC (mg%) und der ß-LP-Fraktion (rel.% bzw. mg%) bei NP.

Bei 118 NP mit einem durchschnittlichen Gesamtlipid - gehalt (GL) von 747 ± 115,7 mg% fand sich eine mittlere Gesamtcholesterin(GC)-Konzentration von 219 ± 37,3 mg%. Bei der L-EPH (CAF) hatten die ß-LP einen Anteil von 58,0 ± 7,1 rel.%. Dem relativen Anteil entsprach unter Zugrundelegung der GL eine Lipidmenge von 437 ± 88 mg% in den ß-LP.
Korrelierte man die Cholesterinkonzentration (x) mit der ß-LP-Konzentration in rel.% bzw. in mg% (y), dann ergab sich eine Beziehung zwischen der Cholesterinkonzentration (mg%) im Serum und der ß-LP-Konzentration in mg% auf hohem Signifikanzniveau ($p \leq 0{,}001$). Unter Zugrundelegung der Relativprozent-Werte der ß-LP war das statistische Ergebnis mit $p < 0{,}05$ nicht so gut.

								$Y = A_{yx} + B_{yx} \cdot X$	
Y	X	n	$\bar{x}$	Sx	$\bar{y}$	Sy	r	p(2α)	A_{yx}	B_{yx}
LP -	TC (mg%)	118	219	35,7	437	88,2	0,6148	<0,001	103,8	1,5
LP - (rel.%)	TC (mg%)	118	219	35,7	58,0	7,1	0,2206	<0,05	48,4	0,044

In Abb.17 und 18 sind die Beziehung durch die Regressionsfunktionen $Y = A_{yx} + B_{yx} \cdot X$
graphisch dargestellt.

Es sei darauf hingewiesen, daß eine gute Korrelation nur bedeutet, daß zwischen den in Beziehung zueinander gesetzten Größen ein eindeutiger Zusammenhang besteht; d.h.beispielsweise (in Abb.17) mit steigenden Cholesterinwerten ist auch ein Anstieg der ß-LP (mg%) verbunden. Ein hohes Signifikanzniveau besagt jedoch nicht, daß man aus einem Wert x den zugehörigen Wert y sehr genau berechnen kann; denn die Streuung des zu berechnenden Wertes kann trotz des hohen Signifikanzniveaus noch groß sein. Als Maß für die Streuung des y-Wertes eines bestimmten x-Wertes gilt sein Toleranzbereich (T_y/X).
Als Beispiel sei auf Abb.17 verwiesen. Durch die Regressionsfunktion:

$$ß\text{-LP (mg\%)} = GC(mg\%) \cdot 1{,}5 + 1o3{,}8$$

kann der Anteil an ß-LP (mg%) zu einer bestimmten Cholesterinkonzentration berechnet werden. So ergibt sich bei einer Cholesterinkonzentration von 2lo mg% eine ß-LP-Konzentration folgender Größenordnung:

$$ß\text{-LP (mg\%)} = 2lo \cdot 1{,}5 + 1o3{,}8 \text{ (mg\%)}$$
$$ß\text{-LP (mg\%)} = 428{,}8 \text{ mg\%}.$$

Dieser Wert ist jedoch ein Mittelwert aller in Wirklichkeit möglichen y-Werte (ß-LP mg%), die zum x-Wert von 2lo mg% Cholesterin gehören können. Nimmt man einen Toleranzbereich von 95% an, was bedeutet, daß nur 5% aller y-Werte außerhalb dieses Bereiches liegen dürfen, so errechnet sich nach der Student-Verteilung eine Hyperbel, die die Regressionsgerade begrenzt. Die Streuung (Toleranz) der ß-LP (mg%) beträgt für 2lo mg% Cholesterin $\pm$ 139 mg%, d.h. 95% aller möglichen ß-Lipoproteinkonzentrationen können zwischen 29o und 568 mg% liegen. Diese Toleranzbreite T_y von 278 mg% für die ß-LP (mg%) ist zu groß, als daß exakte Zuordnungen von ß-LP-Konzentrationen zu Serum-Cholesterinwerten mittels dieser Regressionsgeraden errechnet werden könnten, zumal T_y mit größerwerdendem Abstand vom Abszissenmittel $\bar{x}$ zunimmt.

ABB. 17: Beziehung zwischen GC(mg%) und der ß-LP Fraktion(mg%) bei 118 Normalpersonen

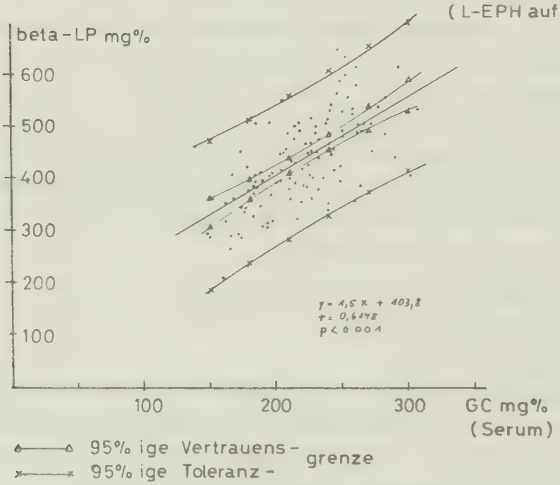
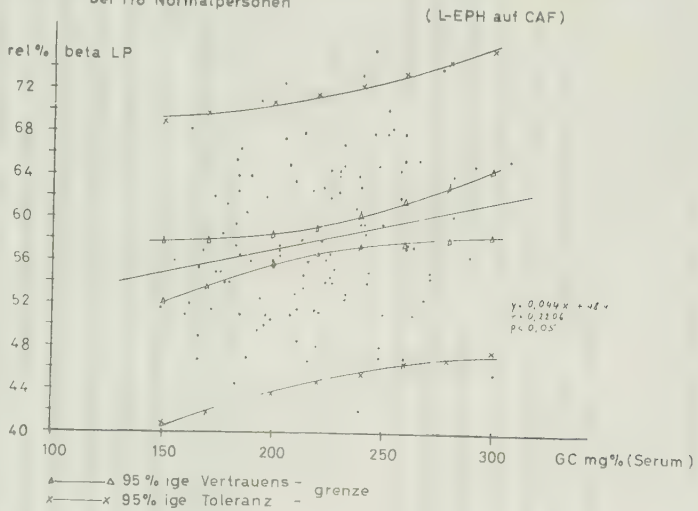


ABB 18: Beziehung zwischen GC(mg%) im Serum und beta-LP Fraktion(rel%) bei 118 Normalpersonen



Ungünstig lagen die Verhältnisse, wenn die Cholesterinwerte mit den rel.% der ß-LP-Fraktion korreliert wurden (Abb.18). So läßt sich für den Mittelwert des GC von 22o mg% eine ß-LP-Konzentration von 58,o ± 13,8 rel.% berechnen. Die Toleranzbreite ist mit 27,6 rel.% sehr groß, so daß auf eine Berechnung der rel.%-Anteile der ß-LP über die Gesamtcholesterinkonzentration verzichtet werden muß.
Zusammenfassend kann man sagen, daß statistisch eine enge Beziehung zwischen GC (mg%) und der ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei Normalpersonen vorhanden war. Mittels der Regressionsgeraden ließ sich ein zur GC-Konzentration gehörende LP-Konzentration sowohl in mg% als auch in rel.% in etwa abschätzen, aber nicht exakt berechnen. Die 95%-Toleranzgrenzen der Regressionsgeraden waren zu groß.

5.2 Beziehung zwischen Serum TG-Konzentration (mg%) und der prä-ß-LP-Fraktion (rel.% bzw. mg%) bei NP.

Die prä-ß-LP gelten als Hauptträger der TG im Serum. Bei den 118 NP mit einer GL-Konzentration von durchschnittlich 747 ± 115,7 mg% und einer mittleren TG-Konzentration von 99,8 ± 33,9 mg% betrug die prä-ß-Fraktion im Mittel lo,6 ± 5,7 rel.% resp. 8o,8 ± 46,6 mg%. Ordnete man den einzelnen TG-Werten die entsprechenden Werte der prä-ß-Bande in rel.% bzw. mg% zu, so ergab sich ein hoch signifikanter Zusammenhang von $p(2\alpha) < o,ool$; d.h. mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als o,1% machte sich ein TG-Anstieg im Serum in einem Anstieg der prä-ß-LP bemerkbar.

In den Abb.19 und 2o sind nach folgenden Werten die entsprechenden Regressionskurven zusammen mit ihren 95%igen Vertrauens- und Toleranzbereichen gezeichnet.

Y		n	$\bar{x}$	Sx	$\bar{y}$	Sy	r	p(2α)	$Y = A_{yx} + B_{yx} \cdot X$	
									A_{yx}	B_{yx}
mg%	prä-ß rel.%	118	99,8	33,9	1o,6	5,7	o,6o94	< o,ool	o,41	o,1
	prä-ß mg%	118	99,8	33,9	8o,o	46,3	o,6776	< o,ool	-12,97	o,93

Aus den Regressionsgleichungen kann nun bei bekannter TG-Konzentration in gleicher Weise (siehe vorher) die prä-ß-LP-Fraktion in rel.% bzw. in mg% errechnet werden. Es gelten folgende Regressionsfunktionen:

1. prä-ß-LP (rel.%) = o,1o · TG(mg%) + o,41
2. prä-ß-LP (mg%) = o,93 · TG(mg%) - 12,97.

Nach diesen Regressionsgeraden läßt sich annäherungsweise errechnen, welch ein prä-ß-Wert in rel.% bzw.mg% in der L-EPH zu erwarten ist. Der 95%ige Toleranzbereich ist jedoch, wie aus den Abb.19 und 2o ersichtlich, sehr beträchtlich; so errechnet sich für eine TG-Konzentration von loo mg% eine prä-ß-LP-Fraktion von lo,56 rel.% bzw.8o,1 mg%, aber mit einer Toleranzbreite von $\pm$ 8,97 rel.% bzw.$\pm$ 68,4 mg%. Diese große Toleranzbreite macht eine genaue Berechnung der Werte aufgrund der Regressionsgeraden unmöglich. Es zeigt sich also auch hier die bei der Korrelation von ß-LP zu Cholesterin, daß zwar mit hoher Wahrscheinlichkeit ($p < o,ool$) eine Zunahme der TG im Serum mit einem An - stieg der prä-ß-LP verbunden ist, daß man jedoch mittels der Regressionsgeraden die Korrelation, d.h. mit Hilfe der prä-ß-Bande der L-EPH und mittels der TG-Konzentration, die genaue Menge an prä-ß-LP nicht angeben kann.

ABB.19: Beziehung zwischen TG (mg%) und prae-ß-LP Fraktion (rel%) bei 118 NP (L-EPH auf CAF)

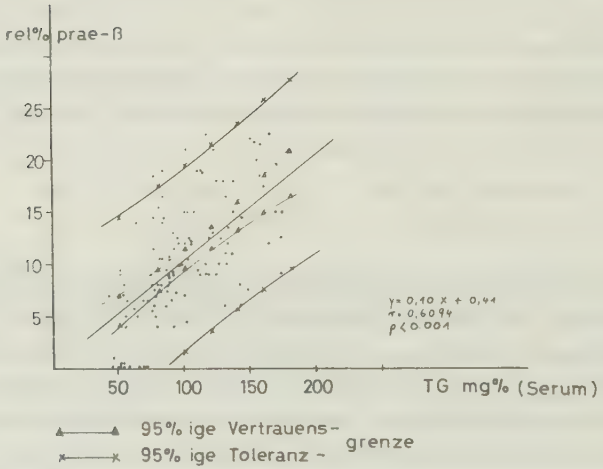
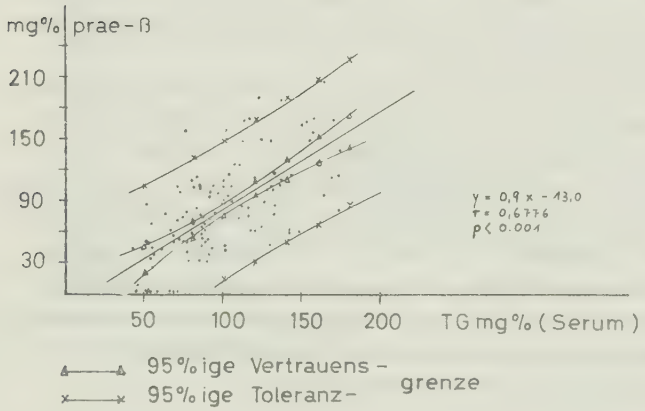


ABB.20: Beziehung zwischen TG (mg%) im Serum und prae-ß-LP Fraktion (mg%) bei 118 NP

(L-EPH auf CAF)



5.3 Beziehung zwischen GC-Konzentration (mg%) und der ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei Hyperlipoproteinämien vom Typ IIa, IIb und IV.

5.3.1 Rel.% der ß-LP als Funktion der GC-Konzentration.

Die ß-LP-Bande betrug bei Typ IIa bzw.IIb (n = 39 bzw. n = 14) durchschnittlich 66,3 rel.% bzw. 66,7 rel.% bei einem Durchschnittswert der GC-Konzentration von 3o9,7 mg% bzw. 349,3 mg%. Obwohl somit im Vergleich zu den NP erhöhte GC-Konzentrationen und höhere rel.% der ß-LP-Banden vorlagen, ließ sich zwischen den Einzelwerten der GC-Konzentration und den rel.% der ß-LP keine statistisch signifikante Korrelation nachweisen.
Beim Typ IV (n = 34) ergab sich bei durchschnittlich nur gering erhöhter GC-Konzentration von 262, 3 mg% sogar nur ein mittlerer Relativprozentwert von 52,o rel.% für die ß-LP-Fraktion. Er lag deutlich unter dem Wert der NP. Diese Verschiebung in den rel.Zahlen ist nur durch den hohen Anteil von prä-ß-LP (3o,2 rel.%) zu erklären. In diesen werden neben den TG auch in vermehrtem Umfang Cholesterin transportiert. Auch beim Typ IV ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation für die Serum-GC-Konzentration und für die ß-LP (rel.%) errechnen.

5.3.2 Lipidanteile der ß-LP (mg%) als Funktion der GC-Konzentration.

Anders verhielten sich die Absolutwerte der ß-LP-Fraktion (rel.% · TL mg%/loo) und die GC-Konzentration im Serum zueinander. Zwischen diesen beiden Größen läßt sich für den Typ IIa mit $p(2\alpha) < o,ool$ und für die Typen IIb und IV mit $p(2\alpha) < o,ol$ eine signifikante Korrelation finden.

X	Y	Typ	n	$\bar{x}$	Sx	$\bar{y}$	Sy	r	p(2α)	$Y = A_{yx} + B_{yx} \cdot X$ A_{yx}	B_{yx}
GC mg%)	ß-LP (mg%)	IIa	39	3o9,7	33,3	648,7	1o5,4	o,5o71	<o,ool	152,4	1,3o
		IIb	14	349,3	82,o	738,6	171,6	o,7o49	<o,ol	223,5	1,47
		IV	34	262,3	47,1	54o,9	139,8	o,4olo	<o,ol	228,8	1,19

Die Abb.21 zeigt die Regressionsfunktionen für diese Typen. Die Toleranzbereiche für die ß-LP (mg%) sind bei bestimmten GC-Werten für jede dieser Regressionsfunktionen zu groß. Auch hier ist eine Ermittlung der ß-LP (mg%) mittels der Regressionsfunktion über die GC-Konzentration im Serum mit einem zu großen Standardfehler belastet. Als Beispiel seien die ß-LP-Werte (mg%) mit der Toleranzbreite angeführt, die sich für GC-Konzentrationen ergeben, die nahe dem Mittelwert liegen.

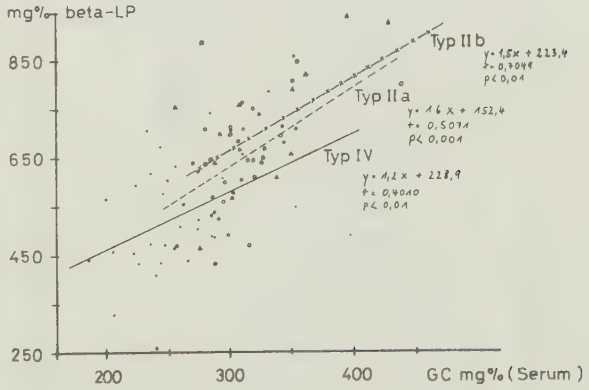
	$x_i \sim \bar{x}$	$y_i \pm S_{yx}$	
Normalpersonen	21o	423 ± 139	mg%
Typ IIa	3oo	633 ± 19o	mg%
Typ IV	26o	538 ± 269	mg%
Typ IIb	35o	74o ± 285	mg%

Y = ß-Lipoprotein (mg%)
X = GC-Konzentration im Serum

S_{yx} = Abweichung bei 95%iger Toleranz

ABB.:21: Beziehungen zwischen GC(mg%) im Serum und beta-LP Fraktion(mg%) bei Personen mit HLP-Typ IIa(n=39; ••••), Typ IIb(n=14; ▲▲▲) und Typ IV(n=34; ····)

(L-EPH auf CAF)



Vergleicht man die Steigerungen und Achsenabschnitte der Regressionskurven der einzelnen Typen miteinander (Abb.21), so unterscheiden sie sich nur wenig. Die Toleranzbereiche überlappen sich erheblich. Deshalb erscheint es gerechtfertigt, die Gruppen der Normalpersonen, der Typen IV, IIa und IIb für die Beziehung zwischen ß-LP (mg%) und Cholesterinkonzentration im Serum zu einer Gruppe in einer Regressionsfunktion zu vereinigen; d.h.trotz unterschiedlicher Störung im Fettstoffwechsel bei den Typen IV, IIa und IIb liegen - wie bei den Normalpersonen - die gleichen Abhängigkeiten zwischen Konzentration der ß-LP (mg%) und dem GC-Spiegel vor. Für die neue Regressionsfunktion gilt dann

$$ß - LP\ (mg\%) = 1{,}92 \cdot GC\ (mg\%) + 3o{,}9.$$

5.4 Beziehung zwischen TG-Konzentration (mg%) und der prä-ß-LP-Fraktion (rel.% bzw.mg%) bei Hyperlipoproteinämien vom Typ IIa, IIb und IV.

39 Personen mit Typ IIa hatten eine durchschnittliche TG-Konzentration von 117,8 mg% und einen prä-ß-LP-Anteil von 9,3 rel.%. Bei einer mittleren GL-Konzentration von 977 mg% betrug die Lipidmenge dieser Fraktion 91,2 mg%. Mit einem Korrelationskoeffizienten von r = o,45o8 bzw. r = o,49o2 bestand ein für beide Regressionsfunktionen mit $p(2\alpha) < o,ol$ hoch signifikanter Zusammenhang zwischen den TG-Konzentrationen im Serum und für die Höhe der prä-ß-LP (rel.% bzw. mg%) (Abb.22 u.23).
Für den Typ IIb (n = 14) konnte ein solcher Zusammenhang statistisch nicht gesichert werden. In dieser Gruppe betrug der Mittelwert für die TG-222,7 mg% und für die prä-ß-LP 23,8 rel.%. Bei einer durchschnittlichen GL-Konzentration des Serums von 11o7 mg% waren in den prä-ß-LP 193 mg% Lipide enthalten.

Anders als beim Typ IIb ließen sich beim Typ IV (n = 34) die prä-ß-LP in rel.% und in mg% mit den Serum-TG-Konzentrationen sehr gut korrelieren. Mit $p(2\alpha) < o,ool$ ist für beide Regressionsfunktionen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen beiden Größen gegeben. Die durchschnittliche TG-Konzentration beim Typ IV betrug 343,4 mg%, was sich bei der L-EPH in einer Zunahme der prä-ß-LP-Fraktion auf 3o,2 rel.% ausdrückte. Auch der Absolut-Lipidgehalt dieser Fraktion stieg auf 369,5 mg% (Tab.13).

ABB. 22: Beziehungen zwischen TG(mg%) im Serum und prae-ß LP Fraktion(rel%) bei Personen mit HLP-Typ IIa(n=39; ∘∘∘∘) und Typ IV(n=34, ××××)

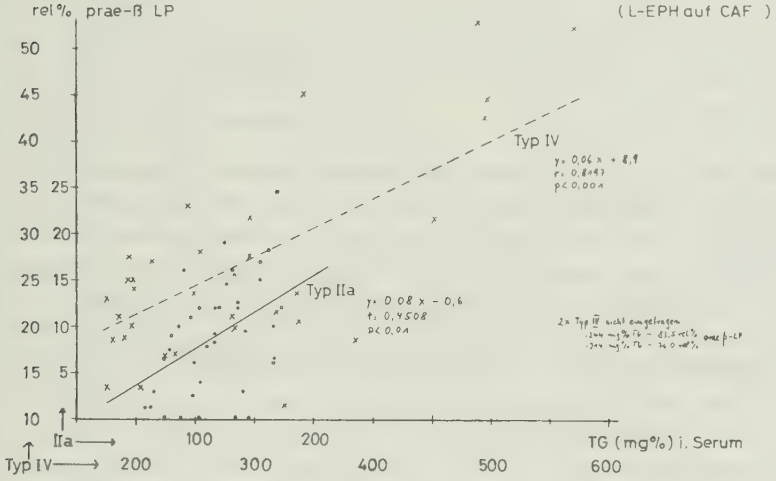
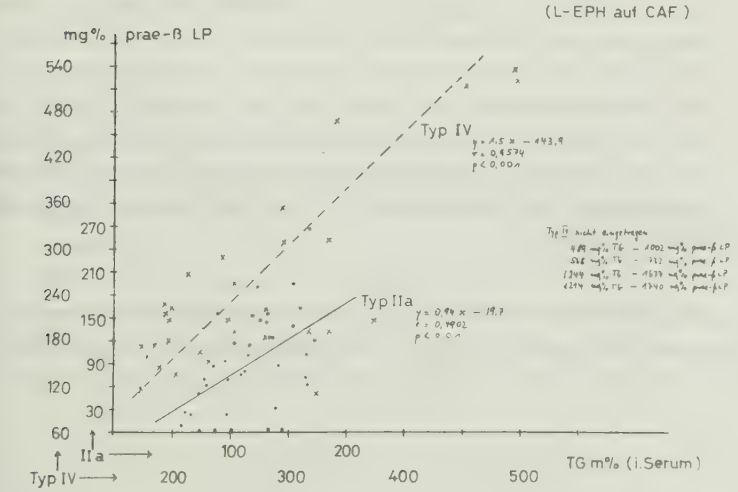


ABB 23: Beziehungen zwischen TG(mg%) im Serum und prae-ß LP Fraktion(mg%) bei Personen mit HLP-Typ IIa(n=39; ∘∘∘∘) und Typ IV(n=34, ××××)



										$Y = A_{yx} + B_{yx} \cdot X$	
Typ	X	Y	n	$\bar{x}$	Sx	$\bar{y}$	Sy	r	p(2α)	A_{yx}	B_{yx}
IIa	TG (mg%)	prä-ß (rel.%)	39	117,8	33,o	9,3	6,1	o,45o8	⟨o,ol	-o,61	o,o8
		prä-ß (mg%)	39	117,8	33,o	91,2	63,4	o,49o2	⟨o,ol	-19,68	o,94
	TG (mg%)	prä-ß (rel.%)	34	343,4	248,9	3o,2	18,8	o,8197	⟨o,ool	8,96	o,o6
		prä-ß (mg%)	34	343,4	248,9	369,5	388,6	o,9574	⟨o,ool	-144,o	1,5o

IIa nach dem Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizienten nicht signifikan

Aus der graphischen Darstellung der Regressionsfunktionen in Abb.21 und 22 wird ersichtlich, daß die Regressionsgeraden (rel.% und mg%) des Typs IIa einen anderen Verlauf nehmen als die des Typs IV. In den Achsenabschnitten, der Steigung und den Toleranzgrenzen stimmt der Typ IIa weitgehend mit der Gruppe der NP überein. Patienten mit Typ IIa u. Normalpersonen können hinsichtlich der Beziehung der TG-Konzentration im Serum und der prä-ß-LP (rel.% bzw. mg%) statistisch als eine Gruppe behandelt werden. Änderungen der prä-ß-LP-Bande sind abhängig von der Serum-TG-Konzentration, sie folgen jedoch in beiden Gruppen gleichen Gesetzmäßigkeiten.

Es ergibt sich daraus eine gemeinsame Regressionsfunktion für Typ IIa + NP für die Abhängigkeit der prä-ß-LP

von der Serum-TG-Konzentration. Sie lautet folgendermaßen:

1. prä-ß-LP (rel.%) = o,o9 · TG (mg%) + 9,96
2. prä-ß-LP (mg%) = o,o9 · TG (mg%) - 13,o.

Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten betragen

1. r = o,5295 $p(2\alpha) < o,ool$
2. r = o,6168 $p(2\alpha) < o,ool$

Für den Typ IV gelten andere Gesetzmäßigkeiten für die Konzentration der TG und der der prä-ß-LP im Serum. Es ist auch hier mit hoher Wahrscheinlichkeit für beide Korrelationen (rel.% u.mg%) ($p < o,ol$) ein Zusammenhang gegeben. Die Steigung der Regressionsgeraden (prä-ß-LP (rel.%); TG (mg%)) verläuft erheblich flacher als bei NP und beim Typ IIa. Mit einem Anstieg der TG nehmen die rel.%-Zahlen des Typ IV nicht mehr mit der gleichen Rate zu wie bei NP bzw.Patienten mit Typ IIa. Eine große Zunahme der TG-Konzentration im Serum geht dann nur mit einem kleinen Zuwachs der prä-ß-Lipoproteine (rel.%) einher. Die Regressionsfunktionen für den Typ IV lauten

1. prä-ß-LP (rel.%) = o,o6 · TG(mg%) + 8,96
   (r = o,8197; $p < o,ool$)

2. prä-ß-LP (mg%) = 1,5 · TG(mg%) - 143,9
   (r = o,9574; $p < o,ool$)

Zusammenfassend läßt sich sagen:
Mit Ausnahme des Typ IIb bestand aufgrund des hohen Signifikanzniveaus gleichwertig für die Gruppen der Normalpersonen, des Typ IIa und des Typ IV ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der TG-Konzentration im Serum und der Höhe der prä-ß-LP [rel.% bzw.mg%].
Die Berechnung der Toleranzgrenzen der einzelnen Regressionsfunktionen ergab jedoch für einzelne TG-Werte einen zu großen Standardfehler, als daß mit Hilfe der Regres-

sionsfunktionen hinreichend genau ein zugehöriger prä-ß-LP-Wert (rel.% bzw.mg%) ermittelt werden könnte.
Als Beispiel seien wiederum TG-Werte, die nahe dem Mittelwert liegen, in die Regressionsfunktion eingesetzt und ihr zugehöriger prä-ß-LP-Wert in rel.% bzw.mg% mit seiner Toleranzbreite angegeben.

	TG(mg%)	prä-ß (rel.%)	prä-ß(mg%)
1. NP	1oo	1o,5 ± 8,9	8o,1 ± 68,4
2. Typ IIa	12o	9,4 ± 11,4	93,2 ± 114,9
3. Typ IV	3oo	27,5 ± 22,6	3o4,5 ± 236,8

Zur allgemeinen Übersicht sind in Tab.12 für die einzelnen Gruppen die Signifikanzen der Korrelationen Cholesterin/ß-LP bzw. Triglyzeride/prä-ß-LP aufgezeigt.

	Cholesterin - ß-LP		Triglyzeride - prä-ß-LP	
	rel.%	mg%	rel.%	mg%
NP (n=118)	$p < o,o5$	$p < o,ool$	$p < o,ool$	$p < o,ool$
Typ IIa(n=39)	Ø	$p < o,ool$	$p < o,ol$	$p < o,ol$
Typ IIb(n=14)	Ø	$p < o,o2$	Ø	Ø
Typ IV (n=34)	Ø	$p < o,ol$	$p < o,ool$	$p < o,ool$

Tab.12

In Tab.13 sind für alle Gruppen die Mittelwerte von GL, GC, TG und der LP-Banden in rel.% bzw.mg% zusammengefaßt.

				L-EPH auf CAF			$k(mg\%) = \frac{rel\% \cdot GL}{100}$ mg%		
	GC	TG	GL	ß	prä-ß	α	ß	prä-ß	α
	mg%	mg%	mg%	rel.%	rel.%	rel.%	mg%	mg%	mg%
NP n=118	219,1 ±35,7	99,8 ±33,9	747,o ±115,7	58,o ± 7,1	1o,6 ± 5,7	31,4 ± 8,3	433 ± 88,2	79 ± 46,6	235 ± 68,5
Typ IIa n= 39	3o9,7 ± 33,3	117,8 ±33,o	981,o ±12o,5	66,4 ± 8,8	9,3 ±6,1	24,3 ± 8,5	648,7 ±1o5,4	91,2 ±63,4	237,7 ±94,3
Typ IIb n=14	349,3 ± 82,o	222,7 ±41,1	11o5,o ±172,4	66,6 ±1o,3	17,4 ±7,2	16,o ±7,6	738 ±171,6	193 ±83,4	174 ±74,6
Typ IV n=34	262,3 ± 47,1	343,3 ±248,9	1o75,o ±331,8	51,7 ±15,9	3o,2 ±18,8	18,1 ±7,o	54o,9 ±139,8	369,5 ±388,6	179,5 ±55,8

Tab.13: Mittelwerte der GC-,TG-,GL-Konzentrationen und der LP-Fraktionen (rel.% u.mg%) nach L-EPH auf CAF bei den NP und den HLP vom Typ IIa, IIb und IV.

6. Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien (HLP)

Über die Häufigkeit von HLP existieren nur wenige Angaben in der Literatur (GRETEN et al.,1972; JAMMARINO,1971; KUO,197o; LEREN u.HAABREKKE,1971; WOLLENWEBER,1972). Es war daher naheliegend, festzustellen, mit welcher Frequenz von HLP unter dem Krankengut einer poliklinischen Ambulanz überhaupt zu rechnen ist.

Für die statistische Beurteilung wurden von den 348 untersuchten Personen 27 Patienten nicht berücksichtigt, weil bei 25 eine Hyperthyreose vorlag und 2 Personen schon wegen einer HLP mit Clofibrat behandelt wurden. Bei den restlichen 321 Personen -132 Männer und 189 Frauen - fand sich bei 53 Männern (= 4o,1%) und bei 58 Frauen (= 3o,6%) eine Erhöhung entweder eines Blutlipides (TG bzw.GC) oder eine solche beider Komponenten (Tab.14). Eine Erhöhung allein der TG über 17o mg% wurde bei 17 Männern (= 12,8%) und 11 Frauen (= 5,8%) festgestellt, eine Erhöhung allein des GC über 26o mg% war bei 14 Männern (= 1o,6%) und 32 Frauen (= 16,9%) vorhanden, eine Erhöhung beider Lipide bei 32 Männern (= 16,7%) und 15 Frauen (= 7,9%). Insgesamt ergibt sich, daß von 321 Personen 111 (= 34,6%) erhöhte Lipidwerte hatten.

Legt man die obere Normgrenze für die TG mit 2oo mg% und für das GC mit 3oo mg% (= Gruppe II) fest und berücksichtigt somit, daß Grenzfälle zum Pathologischen hierdurch ausgeschlossen werden, und nur Patienten mit einwandfrei erhöhten Werten erfaßt werden, so hatten dennoch insgesamt 36 Männer (= 27,3%) und 35 Frauen (= 18,5%) pathologisch erhöhte Serumlipide.

TG-Werte über 2oo mg% waren bei 14 Männern (= 1o,6%) und 1o Frauen (= 5,3%) vorhanden, eine alleinige Erhöhung des GC über 3oo mg% bei 14 Männern (= 1o,6%) und 16 Frauen (= 8,4%), TG und GC bei 8 Männern (= 6,1%) und 9 Frauen (= 4,8%). Bei den 321 untersuchten Personen fand sich insgesamt in 71 Fällen (= 22,1%) eine Erhöhung ent-

	TG > 17o mg%	CH > 26o mg%	TG > 17o mg% u. CH > 26o mg%	total
Männer	17 (12,8%)	14 (1o,6%)	22 (16,7%)	53 (4o,1%)
Frauen	11 (5,8%)	32 (16,9%)	15 (7,9%)	58 (3o,6%)
Männer u. Frauen	28 (8,8%)	46 (14,3%)	37 (11,5%)	111 (34,6%)
	TG > 2oo mg%	CH > 3oo mg%	TG > 2oo mg% u. CH > 3oo mg%	total
Männer	14 (1o,6%)	14 (1o,6%)	8 (6,1%)	36 (27,3%)
Frauen	1o (5,3%)	16 (8,4%)	9 (4,8%)	35 (18,5%)
Männer u. Frauen	24 (7,5%)	3o (9,3%)	17 (5,3%)	71 (22,1%)

Tab.14: Vorkommen erhöhter Lipidwerte bei 321 Personen
(132 Männern und 189 Frauen)

weder des GC über 3oo mg% oder der TG über 2oo mg% oder eine solche beider Lipide. Dabei war festzustellen, daß bei Männern eine Hypertriglyzeridämie, eine Hypercholesterinämie oder eine Hypertriglyzerid- zusammen mit einer Hypercholesterinämie häufiger vorkamen als bei Frauen.

Da die TG und das GC im Serum - wie ausgeführt - an Lipoproteine gekoppelt sind, soll nun untersucht werden, wie oben genannte Personen mit erhöhten TG- oder GC-Konzentrationen den 5 HLP-Typen von FREDRICKSON zuzuordnen sind. Die Typisierung erfolgte - wie eingangs dargelegt - mit der L-EPH auf CAF unter Berücksichtigung der TG- und GC-Konzentrationen.
Von den 71 Patienten (= 22,1%) mit erhöhten TG- (über 2oo mg%), und/oder GC- (über 3oo mg%)-Werten (Gruppe II) hatten 39,4% einen Typ IV, 33,8% einen Typ IIa und 23,9% einen Typ IIb. Daraus ergab sich, daß bei pathologischem Lipidstatus häufiger der Typ IV als der Typ IIa oder der Typ IIb angetroffen wurde. Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der untersuchten Personen wird der Typ IV in 8,8%,der Typ IIa in 7,5% und der Typ IIb in 5,3% angetroffen. Nur o,6% entfallen auf die Typen III und V (Tab.15). Hinsichtlich des Typ IIb muß jedoch einschränkend gesagt werden, daß nur mit Hilfe der Ultrazentrifuge dieser exakt klassifiziert werden kann. Eine klare Abgrenzung zum Typ III bzw.zum Typ IV ist mit der L-EPH und der TG- bzw.GC-Bestimmung allein nicht möglich. Einige Fälle mit Hypertriglyzerid- und Hypercholesterinämie, die dem Typ IIb zugeordnet wurden, könnten evtl. auch zum Typ IV gezählt werden. Somit würde verständlich, daß in dieser Untersuchungsreihe die Typen IIa und IIb zusammen häufiger als der Typ IV vorkamen, ein Befund, der von Angaben anderer Autoren (JAMMARINO,1971; WOLLENWEBER,1972) abweicht. Diese fanden den Typ IV häufiger als die anderen Typen. Die Differenz könnte aber dadurch erklärt werden, daß diese

	Gruppe I + II			Gruppe I: GC 26o-3oo mg% TG 17o-2oo mg%			Gruppe II: GC > 3oo mg% TG > 2oo mg%		
	Alter	n	%	Alter	n	%	Alter	n	%
Typ IIa	49,o	47	14,7	51,9	23	7,2	46,2	24	7,5
Typ IIb	48,9	21	6,5	51,6	4	1,3	47,7	17	5,3
Typ IV	51,o	41	12,8	45,1	15	4,o	53,9	28	8,8
Typ III	44,o	1	(o,3)	-	-	-	44,o	1	(o,3)
Typ V ?	17,o	1	(o,3)	-	-	-	17,o	1	(o,3)
HLP insg.	49,4	111	34,6	49,7	40	12,5	49,2	71	22,1
NLP		210	65,4						
Total		321	100,0						

Tab.15: Vorkommen von Normo (NLP)- und Hyperlipoproteinämien (HLP) und Häufigkeit der Typen I - V bei 321 Personen.

Autoren den Typ IIb noch dem Typ IV zuordneten. Werden die Ergebnisse der Gruppe I (TG zwischen 17o und 2oo mg%; GC zwischen 26o und 3oo mg%)mit der Gruppe II (TG über 2oo mg%; GC über 3oo mg%) zusammengefaßt, dann überwogen unter den HLP sogar die Fälle mit Typ IIa im Vergleich zum Typ IV.

Es stellt sich nun die Frage, wie oft unter den HLP primäre und sekundäre Formen vertreten waren. Unter den Patienten mit eindeutig pathologischen Werten (Gruppe II) lag der Anteil an sekundären HLP vom Typ IIa bei 21%, vom Typ IIb bei 3o% und vom Typ IV bei 4o% (Tab.16). Auch unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl ergab sich hieraus, daß 8o% der Fälle vom Typ IIa vorwiegend primär waren, d.h. es lagen hier genetisch bedingte Stoffwechselstörungen vpr. Die Typen IIb und IV traten gehäuft bei einer Vielzahl von Erkrankungen sekundär klinisch in Erscheinung. Primär und sekundär ausgelöste Stoffwechseldefekte hielten sich bei diesen Typen die Waage. Für die Beurteilung der Frage nach der Häufigkeit von primären Fettstoffwechselstörungen ergab sich daraus, daß unter der Durchschnittsbevölkerung zu 5,8% der Typ IIa, zu 5,2% ein Typ IV und zu 3,7% ein Typ IIb angetroffen wird. Es kann daraus der vorsichtige Schluß gezogen werden, daß bei 14,7% aller Personen im Erwachsenenalter eine HLP primärer Genese vorliegt.

Diagnose	HLP-Typ / Gruppe	IIa I	IIa II	IIb I	IIb II	IV I	IV II	III	V
Hypertonie		7	3	1	1	1	1		
Hypothyreose			(3)		(2)		(2)		
Struma mit Euthyreose		4	1		2				
Diabetes: klinisch			(1)		(1)		(3)		
subklinisch					(2)	2	(2)		
Nierenparenchymschaden					2				
Leberparenchymschaden		1		1		1	(2)		
obstrukt. Gallenwegs-verschluß			1		1				
Pankreatitis			(1)	1					
Unklare Oberbauch-beschwerden			1			1			1
Herzinfarkt/Angina pectoris		2	2		4		6		
Alkoholabusus				1					
Polyglobulie							(2)		
Hyperlipoproteinämie			1				3	1	
Akute Infektionen						1			
Ulcus ventrik. oder duod.		1	1			1	1		
Vegetative Beeinträchtigung		1	4						
Andere Erkrankungen		2	3		1	1	2		
keine Erkrankung: mit BSG↑		3							
ohne BSG↑		1	1			5	3		
Ungeklärte Diagnose		1	1		1		1		
Anzahl		23	24	4	17	13	28	1	1
			(5) = 2o,8%		(5) = 29,4%		(11) = 39,3%		

) = sekundäre HLP der Gruppe II

Tab.16: Klinische Diagnosen bei 111 Patienten mit pathologischen Lipidstatus (Gruppe I: GC bis 3oo mg%; TG 17o bis 2oo mg%; Gruppe II: GC > 3oo mg%; TG > 2oo mg%).

V. DISKUSSION

Die Diskussion gliedert sich aufgrund eines methodischen und eines klinischen Teils dieser Arbeit in zwei Abschnitte.

Im folgenden sollen nun die Ergebnisse des methodischen Teils besprochen werden. Es handelt sich hierbei um die quantitative Auswertung der Lipid-Elektrophorese (L-EPH) auf Cellulose-Acetat-Folie (CAF), die mittels der Densitometrie gewonnen wurde.

Angaben über den prozentualen Anteil der Lipide (rel.%) und mittels der GL-Bestimmung über den absoluten Gehalt ($\frac{\text{rel.\%} \cdot \text{GL}}{100}$ mg%) der Lipide in den einzelnen, elektrophoretisch getrennten LP-Fraktionen erhöhen den differentialdiagnostischen Wert der L-EPH für die Typisierung einer HLP. Nach FREDRICKSON u.LEES (1965) und FREDRICKSON et al.(1967) soll allein die qualitative Bewertung des Lipidelektrophoresemusters ausreichen, um eine HLP zu erkennen und unter die fünf HLP-Typen einzuordnen. WINKELMANN u.IBBOTT (1969) fanden jedoch, daß die alleinige Betrachtung des Papierelektrophoresestreifens - auch durch geübte Untersucher - nur in 58% der Fälle eine Übereinstimmung mit den quantitativen Serumanalysen ergab. In 17,6% der Fälle wurden unterschiedliche Entscheidungen getroffen. PRIES u.Mitarb.(1969) berichteten über eine 65%ige Treffsicherheit.Bei der L-EPH auf CAF jedoch erreichten WINKELMANN u.Mitarb.(1969) in 76% der Fälle eine Übereinstimmung und nur zu 9,5% eine unterschiedliche Beurteilung bei der qualitativen Beurteilung der Streifen.

Durch die densitometrische Auswertung der Lipidelektropherogramme (CAF) und die Berechnung der Rel.% der LP-Fraktionen wurde obiges Resultat sogar noch verbessert (WINKELMANN et al.,197o), es wurde somit von der subjektiven Meinung des Untersuchers unabhängig. Dieses befriedigendere Resultat ist - im Vergleich zur L-EPH auf Papier - nur möglich geworden durch die Vorzüge der CAF-

und Agarose-Agar-Elektrophoresen, die eine scharfe und klare Trennung der einzelnen LP-Fraktionen ermöglichten. So mußten Versuche von BESTERMAN (1958) und REMP et al. (1967) fehlschlagen, mittels Reflektionsdensitometrie quantitative Werte für die LP-Fraktionen der Papierelektrophorese zu bekommen; die Zuverlässigkeit der Ergebnisse blieb zweifelhaft.

Für eine Auswertung der Lipidelektropherogramme müssen gewisse Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Spezifität des Farbstoffs für Lipide,
2. Neutralität des Trägermediums gegenüber den Lipiden und dem Farbstoff,
3. ausreichende und scharfe elektrophoretische Trennung und als wichtigstes
4. der Färbekoeffizient der verschiedenen Lipidklassen in den LP muß identisch sein, d.h. die Aufnahme von Farbstoff darf nicht unterschiedlich sein.

Schon SWAHN (1953) berichtete von einer nicht linearen Beziehung zwischen Konzentration der LP-Fraktionen bei der Papierelektrophorese und der Menge an gebundenem Farbstoff (in diesem Falle Sudan-Schwarz). SCHETTLER u.Mitarb. (1956) zeigten, daß verschiedene Fettsäuren, Fettsäuregemische und Lipide Sudan-Schwarz in unterschiedlicher Menge aufnehmen, und BERG u.Mitarb.(1958) kamen zu den Ergebnis, daß sich die einzelnen Fettkomponenten des menschlichen Serums in unterschiedlich starkem Maße anfärben. Deshalb folgerten diese Autoren, daß eine quantitative Auswertung der einzelnen papierelektrophoretisch getrennten und mit Sudan-Schwarz angefärbten Fraktionen nicht möglich wäre. Aus diesem Grunde errechneten daher DYRBERG u. HJØRNE (197o (a)) Korrekturfaktoren, durch die die unterschiedliche Lipidzusammensetzung der LP-Fraktionen und deren verschiedene Anfärbbarkeit mit Sudan-Schwarz berücksichtigt wurden, und erzielten somit gute Übereinstimmung mit den Werten der Ultrazentrifuge (DYRBERG u.HJØRNE. 197o (b)).

Vom Lipidfarbstoff Ölrot O berichteten JENCKS und DURRUM (1955) ebenfalls von einer unterschiedlichen Farbstoffbindungskapazität der verschiedenen Lipide bei der L-EPH auf Papier. Diesen schwerwiegenden Einwänden gegen eine quantitative Auswertung der L-EPH stehen jedoch eine Anzahl von fundierten Untersuchungen gegenüber, die über eine gute Korrelation bzw. sogar Übereinstimmung der Ergebnisse von qualitativer L-EPH und Ultrazentrifuge berichten. HATCH et al.(1967) berichteten von einer guten Korrelation zwischen den quantitativen Ergebnissen der Papierelektrophorese(gefärbt mit Ölrot O) und denen der Ultrazentrifuge; NOBLE u.Mitarb.(1969) bestätigten diese Ergebnisse für die Agar-Gel-Elektrophorese (Farbstoff Sudan-Schwarz) zwischen prä-ß-LP und entsprechender S_f-Klasse in der Ultrazentrifuge, bei JAMMARINO et al. (1969) korrelierten alle drei LP-Fraktionen in Agarose-Gel (Farbstoff Ölrot O) mit denen der Ultrazentrifuge. LOPEZ-S u.Mitarb.(1971) verglichen quantitativ die LP-Fraktionen, die durch Salzlösungen gefällt wurden mit denen der Agarose-Gel-Elektrophorese und fanden Übereinstimmung.DYERBERG u.HJØRNE (197o(b)) wiesen für den Farbstoff Sudan-Schwarz (Agarose-Elektrophorese) eine Linearität zwischen LP-Menge der Banden und Farbstoffmengen nach. Bei der L-EPH auf CAF (Farbstoff Ölrot O) und dem Vergleich mit der UZ ergab sich in den Untersuchungen von KLEMENS u.SCHMALBECH (197o), daß der Farbstoff-Koeffizient von Ölrot O für alle drei LP-Banden ungefähr gleich groß war und daß die quantitative Bestimmung der Lipid-Anteile in den elektrophoretisch getrennten LP-Fraktionen mit denen durch Ultrazentrifugation gewonnenen übereinstimmte.

1. Normalwerte der L-EPH

In der vorliegenden Arbeit wurden nun von 118 Normalpersonen die Normalwerte der L-EPH auf CAF sowohl in rel.% der Banden als auch in mg% der Lipidanteile in den LP-

Fraktionen ($\frac{\text{rel.\%} \cdot \text{GL}}{100}$ mg%) bestimmt. Diskutiert werden können diese Ergebnisse nur mit Werten, die durch die gleiche Methodik (L-EPH auf CAF) und mittels Ölrot-O-Färbung gewonnen wurden. Dies zeigte schon der Vergleich zwischen den Ergebnissen der L-EPH in Agarose-Agar und auf CAF im methodischen Teil dieser Arbeit deutlich. Ebenso wie bei JAMMARINO (1971) fanden sich zwar gerichtete Beziehungen uwischen den Werten der Agarose-Elektrophorese und der auf CAF; wie sich unter varianzanalytischen Gesichtspunkten zeigte, dürfen die absoluten Werte jedoch nicht übernommen werden. Eine Umrechnung der Werte von Agarose auf CAF oder umgekehrt ist nicht statthaft, da der Toleranzbereich der Regressionsfunktion zu groß ist, und somit die errechneten Werte eine zu große Streuung aufweisen. Ebensowenig können Normalwerte von quantitativen L-EPH, die von anderen Autoren mit unterschiedlichen L-EPH-Verfahren und Färbemethoden gefunden wurden, ohne weiteres übernommen werden. Wie aus Tab.17 ersichtlich, stimmen die rel.%-Werte dieser Arbeit am besten mit denen von KLEMENS und SCHMALBECK (1969) überein, da fast identische L-EPH-Verfahren benutzt wurden. Auch ergaben sich vergleichbare Resultate bei den Untersuchungen von VERGANI u.Mitarb.(1971) und bei GRABNER u.Mitarb.(197o), obwohl VERGANI eine andere CAF-(Cellogel) und GRABNER eine andere Färbemethode (nach Ozonierung Färbung mit Schiff's Reagenz) benutzten. Die Ergebnisse der übrigen Autoren (s.Tab.17) dagegen wichen von den eigenen Ergebnissen deutlich ab. Wegen dieser Unterschiede muß die Frage aufgeworfen werden, ob echte quantitative Aussagen mittels der L-EPH überhaupt möglich sind.

Autor	Anzahl	Alter	rel.%			mg% $\frac{\text{rel.\%} \cdot \text{GL}}{100}$				Methode
			ß	prä ß	α	GL	ß	prä ß	α	
COLFS u. VERHEYDEN (1967)	8		66,1	1o,7	27,2					CAF Sudan Schwarz Behandlung
POSTMA u. STROES (1968)	4O		6o,o ± 9,8	2o,o ± 9,o	2o,o ± 8,5	7oo	42o ± 84	14o ± 71	14o ± 61	CAF - Ozon - Schiffs-Reagenz
WINKELMANN et al. (197o)	5O		66,3	1o,6	22,9					CAF - Ölrot O Glycerol
DYERBERG u. HJØRNE (197o)	61	18-4o	5o,2	15,8	3o,8	554 ± 83	278 ± 67	88 ± 41	171 ± 39	Agarose Gel - Sudan Schwarz
GRABNER et al. (197o)	141 28	18-6o 6o	56,7 ± 8,5 61,6 ± 11,o	18,o ± 7,3 18,1 ± 9,6	25,2 ± 6,7 2o,3 ± 7,9					Mikrozonen CAF
KLEMENS u. SCHMALBECK (1969)	12	2o-3o	57,4 ± 5,1	12,2 ± 2,9	3o,4 ± 5,3					Ozon - Schiffs - Reagenz
VERGANI et al. (1971)	74	21-3o	54,8	16,3	28,8					CAF - Ölrot O
Eigene Ergebnisse	118 28	18-7o	58,o ± 7,1 65,9 ± 11,2	1o,6 ± 5,7 14,7 ± 6,5	31,4 ± 8,3 19,4 ± 8,3	747 ± 115,7 736 ± 123,4	433 ±88,2 485 ±79,6	79 ± 46,6 1o8 ± 5o,9	235 ±68,5 143 ±62,5	CAF - Ölrot O AGAROSE - Ölrot O

Tab.17: Quantitative L-EPH bei Normalpersonen

2. Alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen der LP-Fraktionen bei der L-EPH

Bei der Überprüfung von alters- und geschlechtsabhängigen Veränderungen der relativen Verteilung der LP-Fraktionen des Serums (s.Tab.10) ergab sich für die ß-LP nur bei den Frauen ein signifikanter Anstieg ($p < 0{,}05$) mit dem Alter und ein höherer Anteil ($p < 0{,}02$) von 60,3 $\pm$ 6,7 rel.% in der Altersgruppe 50 - 70 Jahre im Vergleich zu gleichaltrigen Männern (54,6 $\pm$ 7,1 rel.%). VERGANI et al.(1971) konnten geschlechtsabhängige Veränderungen der ß-LP (rel.%) statistisch in ihren Untersuchungen nicht sichern, obwohl dort wie bei der vorliegenden Untersuchung die Mittelwerte von Frauen über 50 Jahren anstiegen, während die ß-LP der Männer von 20 - 50 Jahren sogar absanken.

Für die prä-ß-LP stellten diese Untersucher höhere Anteile bei den Männern aller Altersgruppen fest, ohne jedoch eine statistisch sichere Aussage treffen zu können. Der gleiche Befund konnte in der vorliegenden Arbeit erhoben werden; hier waren sogar die prä-ß-LP aller untersuchter Männer vom 18.bis 70.Lebensjahr (12,0 $\pm$ 5,2 rel.%) signifikant ($p < 0{,}025$) höher als die Werte gleichaltriger Frauen (9,6 $\pm$ 5,6 rel.%), obwohl sich nach dem Student-t-Test in den einzelnen Altersgruppen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergaben.

Die Verteilung der α-LP-Fraktion zeigte nur geringfügige statistisch nicht sichere Geschlechts- und Altersdifferenzen. Der Beweis, daß die α-LP bei den Frauen bis zum 50.Lebensjahr ansteigen und dann statistisch signifikant absinken (VERGANI et al.,1971) konnte nicht erbracht werden. GRABNER u.Mitarb.(1970) konnten in ihrem Kollektiv (169 Personen) keine signifikanten Unterschiede in der relativen Verteilung aller drei LP-Fraktionen nach varianzanalytischen Gesichtspunkten zwischen den einzelnen Altersgruppen beider Geschlechter erbringen. Mit zunehmendem Alter verschoben sich jedoch die Relationen der Serum-Lipoproteine von den schnell wandernden α-LP zu den ß-LP (GRABNER), ein Verhalten, das in der vorliegenden Untersuchung nur für die Frauen festgestellt wurde.

Bei den Untersuchungen von KLEMENS u.SCHMALBECK (1969) ergab sich eine konstante %-Verteilung der LP-Fraktionen für alle Altersklassen; jedoch ist ihr Kollektiv von 37 Personen zu klein, um daraus statistische Schlüsse ziehen zu können.

Im Gegensatz zu den Relativprozenten ergaben sich deutlichere Unterschiede in den LP-Fraktionen in Abhängigkeit zum Alter und Geschlecht, wenn die semiquantitativen Lipoproteinkonzentrationen ($\frac{\text{rel.\%} \cdot \text{GL}}{100}$ mg%) miteinander verglichen wurden. (Tab.11). Sie zeigten ein Verhalten, wie es von den mittels Ultrazentrifuge gewonnenen LP-Fraktionen bekannt war (CRAMER,1962; ROSS et al.,1951; TAMPLIN u. FANDY,1960). Die absoluten Lipidmengen in den ß-LP stiegen bei Männern und Frauen mit dem Lebensalter an ($p < 0{,}01$ bzw. $p < 0{,}001$); wobei die absoluten Werte bei den Frauen im Menopause-Alter signifikant ($p < 0{,}05$) höher lagen als die der Männer. Die Lipidmengen in den α-LP nahmen bei den Männern mit dem Alter signifikant zu ($p < 0{,}05$), waren aber bei jüngeren Männern (bis 50 Jahren) geringer als bei altersentsprechenden Frauen. DYERBERG u.HJØRNE (1970) fanden bei der quantitativen Auswertung der Agarose-Elektrophorese hingegen keine Geschlechtsdifferenz der absoluten Lipidwerte der α-LP. Lediglich die Werte der ß-LP lagen bei Frauen etwas höher als die der Männer.

3. Korrelation von TG und GC im Serum mit prä-ß-LP und ß-LP Fraktion der L-EPH

Wie von der chemischen Zusammensetzung der LP zu erwarten war (LINDGREN et al.,1951; ONCLEY,1963; FREDRICKSON et al., 1967),korrelierten die Konzentrationen der TG und des GC im Serum von Normalpersonen gut mit den relativen und absoluten Lipidanteilen in den prä-ß-LP (KLEMENS u.SCHMALBECK,1969) bzw. in den ß-LP (BUCKLEY et al.,1969). Die

Korrelation GC zu ß-LP (rel.%) war nicht so gut ($p < 0{,}05$) wie die Korrelation TG zu prä-ß-LP (rel.%) ($p < 0{,}001$), was darauf zurückzuführen ist, daß das Cholesterin zu einem geringeren Prozentsatz in den ß-LP transportiert wird als die TG in den prä-ß-LP. Bei den Typen IIa, IIb und IV ergaben sich nur zwischen den GC-Konzentrationen und den Absolutwerten der Lipidanteile in den ß-LP signifikante Beziehungen ($p < 0{,}001$; $p < 0{,}01$; $p < 0{,}01$), nicht jedoch für die rel.%-Anteile, obwohl die Mittelwerte der Rel.% der ß-Fraktionen bei Typ IIa und IIb höher, beim Typ IV niedriger lagen als bei den Normalpersonen (Tab.13). Zwischen TG-Konzentrationen im Serum und Lipidanteilen (rel.% bzw.mg%) der prä-ß-Fraktion bei den Typen IIa und IV ließ sich statistisch ein eindeutiger Zusammenhang nachweisen ($p < 0{,}01$; $p < 0{,}01$); die Regressionsfunktion für den Typ IIa glich dabei der Regressionsfunktion der Normalpersonen, die Regressionsfunktion des Typ IV verlief dagegen flacher. Bei dem Typ IIb konnte keine Abhängigkeit der TG-Konzentration von der prä-ß-Lipoproteinfraktion gefunden werden, was möglicherweise an der zu kleinen Fallzahl lag.

Die Übereinstimmung dieser Ergebnisse (besonders bei den Normalpersonen) mit denen quantitativer Methoden wie z. B. der Ultrazentrifuge, lassen deutlich werden, daß die L-EPH auf CAF zumindest semiquantitativ ist. Die Bedeutung der L-EPH ist somit in folgendem zu sehen: Erkennung von Anomalien im Fettstoffwechselhaushalt aufgrund von Änderung des Lipoproteinmusters, Typisierung der HLP mit Hilfe der prozentualen Verteilung der LP-Fraktionen und mittels der Gesamtlipidbestimmung, Erstellung einer groben, semiquantitativen Übersicht über die Lipidanteile in den LP-Fraktionen.

Im zweiten Teil der Diskussion sollen nun die Ergebnisse des klinischen Teils dieser Arbeit diskutiert werden.

Aussagen über die Häufigkeit von HLP basieren auf der Beurteilung pathologischer Abweichungen einzelner Lipide von ihrem physiologischen, "normalen Wert". Für die Errechnung des Normalbereiches geht man von den Ergebnissen der entsprechenden Bestimmung bei Untersuchung Gesunder aus. Soweit Normalverteilungen vorliegen, verwendet man in der Klinik $\bar{x} \mp 2\ s$ als Grenzen des Normalbereiches, innerhalb denen 95,5% aller Werte von Gesunden liegen. Trotzdem ist die Anwendung statistischer Normalwertbereiche in biologischen Systemen problematisch, weil eine Vielzahl von Parametern die Normalwerte beeinflussen. Dazu zählen neben methodisch bedingten Verschiedenheiten (unterschiedliche Bestimmungsmethoden, Auswahl des Kollektivs) eine Vielzahl von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rasse, subklinische Erkrankungen, Eßgewohnheiten und Nüchternzustand. Deshalb ist es nicht ohne weiteres möglich, Normalwerte aus Untersuchungenreihen anderer Autoren - zumal noch aus anderen Ländern - zu übernehmen. So differieren z.B. die Mittelwerte des GC bei Amerikanern in Minnesota beträchtlich von denen der Italiener aus Neapel(KEYS, 1954). Die Mittelwerte des GC Gesunder sind in den letzten 2o Jahren gründlich bearbeitet worden, so besonders in Amerika (KEYS et al.,195o; FREDRICKSON et al.,1967; LEWIS et al.,1957; SCHILLING et al.,1964),aber auch in vielen europäischen Ländern (LUND et al.,1961; LEREN u. HAABREKKE,1971; SCHÖNBECK et al.,197o; BRAUNSTEINER et al.,1965;HARTMANN et al.,1963). In Übereinstimmung mit jenen Untersuchungen zeigte sich in dieser Arbeit, daß das GC bei Männern und Frauen mit zunehmendem Alter anstieg, die Mittelwerte des GC bei Frauen ab der 5.Lebensdekade etwas höher lagen als die gleichaltriger Männer, jedoch im Gegensatz zu den angeführten Autoren sich in den gewählten Altersgruppen (18 - 29 Jahre, 3o - 49 Jahre, 5o - 7o Jahre) zwischen Männern und Frauen keine stati -

stisch gesicherten Unterschiede nachweisen ließen. Diese Diskrepanz ist möglicherweise durch die geringe Zahl (2o7 Personen) der untersuchten Personen und die Größe der Altersgruppen zurückzuführen, was feine Unterschiede statistisch nicht mehr erkennen läßt, wie es bei den großen Untersuchungsreihen in Amerika an z.B. 4 244 Personen (SCHILLING,1964) möglich war. Es wird hierdurch jedoch darauf hingewiesen, daß bei aller Signifikanz der Mittelwerte, die Streuung sehr groß ist; so war der Mittelwert + 1 s für die Gruppe der 18 - 29-jährigen Männer mit 222 mg% größer als der Mittelwert - 1s für die 5o - 7o -jährigen mit 198 mg%; viele hohe normale Werte junger Menschen lagen also höher als niedrig normale Werte bei älteren. Daraus ergibt sich eine starke Überlappung aller Altersklassen, wie sie auch aus der Arbeit von LEWIS u.Mitarb.(1957) sehr deutlich wurde.
Die obere Grenze ($\bar{x}$+ 2s) für das GC betrug in der angegebenen Untersuchungsreihe bei Männern der Altersgruppen von 18 - 29 Jahre, 3o - 49 Jahre, 5o - 7o Jahre 249/268/299 mg% und bei Frauen 235/284/314 mg%. Diese Werte liegen niedriger als die von FREDRICKSON et al.(1967), KEYS et al.(195o), LEWIS et al.(1957) und SCHILLING et al. (1964) gefunden. Sie zeigen jedoch eine gute Übereinstimmung mit jenen von LUND et al.(1961), CARLSON (196o), HARTMANN et al.(1963) und besonders mit CHRISTENSEN et al. (1969) (Tab.18).
Es zeigt sich bei diesen statistischen "Normalwerten" deutlich, daß sie nicht gleichbedeutend sind mit biologischen "Idealwerten". Die Framingham-Studie (KANNEL et al.,1961)wies auf diesen Unterschied eindrucksvoll hin: das Risiko für Koronarerkrankungen war bei Cholesterinwerten über 26o mg% 3fach höher als bei Werten unter 2oo mg%.

Im Unterschied zum Verhalten des GC ließ sich bei der Untersuchung der TG keine alters- und geschlechtsspezifische Abhängigkeit feststellen. Der Mittelwert betrug für 2o7

Autoren	Geschl.	Alter: 2o - 29 J	3o - 39 J	4o - 49 J	5o - 59 J	über 6o J	
KEYS et al. (195o)	♂	121 - 261	129 - 284	154 - 323	174 - 3o9	197 - 294	(2)
LEWIS et al. (1957)	♂	195 (215)	219 (238)	235 (259)	239 (27o)	237 (263)	(3)
	♀	189 (219)	2o1 (23o)	218 (253)	243 (294)	247 (274)	
CARLSON (196o)	♂	222-266	219 ——	283/ 255 ——	291 /234 ——	261	(1)(4)
LUND et al. (1961)	♂ + ♀	111 - 262	132 - 295	134 - 3o5	138 - 3o5	-	(1)
SCHILLING et al.(1964)	♂	185 - 24o	21o - 265	22o - 28o	22o - 3oo	21o - 3oo	(1)
	♀	185 - 24o	2oo - 26o	21o - 28o	24o - 31o	23o - 34o	
FREDRICKSON et al.(1967)	♂ + ♀	12o - 24o	14o - 27o	15o - 31o	16o - 33o	16o - 33o	(1)
CHRISTENSEN et al.(1969)	♂	14o - 261	91 - 313	167 - 297	178 - 291	-	(1)
	♀	121 - 223	153 - 285	134 - 315	191 - 294	-	
Eigene Ergebnisse	♂	121 - 249	162 ——	268	165 ——	299	(1)
	♀	151 - 235	165 ——	283	178 ——	314	

(1) 95% Vertrauensbereich
(2) 9o% Vertrauensbereich
(3) niedrigster(+höchster)Mittelwert mehrerer Reihenuntersuchungen
(4) Altersgruppe 26-3o; 31-45; 46-55; 56-73 J.

Tab.18: Angaben über Normalwerte für das Gesamtcholesterin (mg%)

Männer und Frauen im Alter von 17 - 7o Jahren 97,1 ± 34,2 mg%. Der obere Grenzwert betrug somit 165 mg%. Zu vergleichbaren Zahlen kommen BRAUNSTEINER u.Mitarb.(1965), EGGSTEIN u.KREUTZ (1966) und LEREN u.HAABREKKE (1971). Nach BROWN et al.(1965) betrug der obere Grenzwert der TG-Nüchternwerte 135 mg%. In den Publikationen von KUO et al.(1959) lagen die Triglyzeridwerte gesunder Kontrollpersonen zwischen 63 und 144 mg%. SEEGERS u.HIRSCHHORN (1963) untersuchten die Triglyzeridspiegel von 2 138 Studenten und setzten als Normgrenze loo mg% fest, die von 88% der 6o5 weiblichen und 521 männlichen Studenten nicht überschritten wurde.

Höhere Normalwerte und eine Abhängigkeit vom Alter gaben FREDRICKSON et al.(1967) und ALBRINK et al.(1961), HEYDEN (1967) und CHRISTENSEN (1969) an; danach lag der obere Normbereich bei 5o - 6o-jährigen bei 19o mg% (FREDRICKSON) bzw. 228 mg% (HEYDEN und CHRISTENSEN). SCHOENBECK et al. (197o) ermittelten sogar als oberen Grenzwert von 255 mg%. Nach SCHAEFER (1964) sollen Männer in allen Lebensaltern höhere TG-Konzentrationen haben als gleichaltrige Frauen, während dies nach ALBRINK (1961) und CHRISTENSEN (1969) nur im Alter von 4o - 49 Jahren der Fall sein soll. Die Mehrzahl der Autoren ist jedoch der Meinung, daß TG-Konzentrationen von über 2oo mg% als pathologisch zu bewerten sind.

Der Wert der Gesamtlipidbestimmung für die Entdeckung von HLP ist umstritten. FREDRICKSON et al.(1969) haben berechnet, daß ungefähr 95% der HLP allein mit der Bestimmung der TG und des GC aufgefunden werden können, während dagegen nur 6o - 7o% der HLP erfaßt würden, wenn die TG oder das GC allein bestimmt werden. Die GL-Bestimmung erhöht diesen Prozentsatz kaum oder nur unwesentlich, zumal die pathologische Erhöhung eines Lipides sich nicht unbedingt in einem pathologischen Wert der GL auszudrücken braucht (ENGLHARDT,1971).

In der vorliegenden Arbeit wurden die GL dennoch bestimmt, um eine semiquantitative Auswertung der L-EPH vorzunehmen. Der Normalwert des untersuchten Kollektivs (56 Männer, 85 Frauen) schwankte bei den Männern mit einem Durchschnittsalter von 41,3 Jahren zwischen 664 bis 956 mg%, bei den Frauen (Durchschnittsalter 44,1 Jahre) zwischen 558 und 9oo mg%. Es ergab sich eine Zunahme der GL-Konzentration mit dem Alter. Nur Frauen der Altersgruppe von 3o - 49 Jahren hatten signifikant höhere Werte als Männer. Nach ZÖLLNER und KIRSCH (1962) liegen die Normalwerte (95%iger Vertrauensbereich) mit der hier benutzten kolorimetrischen Methode zwischen 4oo und 7oo mg%. POSTMAN u.STROES (1968) fanden einen Normalbereich von 4oo bis 8oo mg%, SCHÖNBECK et al.(197o) sogar nur einen Normalbereich von 333 bis 681 mg%. Somit liegen die Normalwerte des Kollektivs dieser Studie recht hoch, was durch das hohe Durchschnittsalter erklärt werden könnte.

Wie anfangs in der Diskussion betont wurde, sind Aussagen über die Häufigkeit von HLP abhängig von den oberen Normalwertbereichen des GC und der TG. Gerade die Festlegung von oberen Normwerten stößt jedoch in der Literatur auf erhebliche Meinungsverschiedenheiten. So werden GC-Konzentrationen bis 3oo mg% und TG-Konzentrationen bis 25o mg% noch als normal angesehen (WOLLENWEBER,1972). SCHATZ, (1969) wertete GC-Werte über 28o mg% und TG-Werte über 16o mg% als pathologisch. Bei anderen Autoren lag der obere Grenzwert für das GC bzw. die TG bei 28o mg% bzw. 2oo mg% (KREMER,1972); GC 25o bzw. TG 15o mg% (KLÖR,1972); GC 3oo bzw. TG 2oo mg% (JAMMARINO,1971, b) oder bei GC 275 bzw.TG 2oo mg% (LEREN,1971). Bei derartig divergierenden Bezugsgrößen wird es verständlich, wenn unterschiedliche Ergebnisse über Hypertriglyzeridämien (HTG) und Hypercholesterinämien (HCH) bzw. über HLP und deren Typenverteilung publiziert worden sind. Aus diesem Grunde wur -

den in der vorliegenden Arbeit die HLP in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe I umfaßt alle Personen, deren GC-Werte zwischen 26o und 3oo mg% und/oder deren TG-Werte zwischen 17o und 2oo mg% lagen. In dieser Gruppe befanden sich wahrscheinlich auch Fälle von Normalpersonen mit Lipidwerten im oberen Normwertbereich, aber ebenso auch Grenzfälle einer Hyperlipoproteinämie.
Gruppe II umfaßt Personen mit GC-Konzentrationen über 3oo mg% und/oder TG-Konzentrationen von über 2oo mg%; also Lipidwerten, die als sicher pathologisch angesehen werden mußten.

Bei Zusammenfassung von Gruppe I und II ergab sich, daß von 321 untersuchten Personen bei 111 von ihnen (= 34,6%) erhöhte Lipidwerte vorlagen (TG > 17o mg%; GC > 26o mg%). Obwohl JAMMARINO (1971, b) bei 3 549 Krankenhauspatienten (TG > 15o mg%; GC > 2oo mg%) einen noch höheren Prozentsatz an HLP von 38,5% fand, erscheint es zu gewagt, alle diese Fälle als HLP einzustufen, zumal nach persönlicher Mitteilung von JAMMARINO nicht sicher war, ob alle Patienten auch nüchtern (12-stündiges Fasten) untersucht wurden. Wurden nur Personen der Gruppe II mit TG-Werten von über 2oo mg% bzw. GC-Konzentrationen von über 3oo mg% berücksichtigt, dann haben ca. 22,1% (= 71 Personen) eine HLP. Dieser Prozentsatz steht in guter Übereinstimmung mit anderen Untersuchungsreihen: SCHLIERF (1972) fand bei 395 Patienten der Universität Heidelberg in 2o% erhöhte Blutfettspiegel; WOLLENWEBER (1972) bei 2 85o ambulanten Klinikpatienten in 17,5%, LEREN (1971) bei 2o7 Normalpersonen von 2o,8% und SCHWARTZKOPFF (1971) bei 12oo ambulanten Patienten in 17,4% erhöhte TG- oder GC-Konzentrationen. Berücksichtigt man in der Untersuchungsreihe von JAMMARINO (1971, b) nur Patienten mit Cholesterinwerten von über 3oo mg% und Triglyzeridwerten von über 2oo mg%, dann haben nur noch 19,3% eine HLP.

Von den 71 Patienten der Gruppe II hatten 3o eine Hypercholesterinämie (HCH), 24 eine Hypertriglyzeridämie(HTG) und 17 beides. Bezogen auf das Gesamtkollektiv entfielen auf eine HCH etwa 9,3%, auf eine HTG etwa 7,5% und auf eine kombiniert HCH und HTG ca.5,3%. Männer waren stets häufiger von einer HLP betroffen als Frauen. Die beiden folgenden Tabellen (Tab.19 u.2o) zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit und die anderer Autoren.

Nach Darlegung der Häufigkeit von Hyperlipämien in der eigenen Untersuchungsreihe und derjenigen anderer Untersucher ist für die Klinik von Bedeutung, in welchem Umfang die von FREDRICKSON klassifizierten Typen I - V einer HLP unter den Hyperlipämien vorkommen. Für die Typisierung wurden nur die Hyperlipämien der Gruppe II dieser Untersuchungsreihe verwendet. Von den 22,1% der Fälle mit erhöhten TG (über 2oo mg%) und/oder erhöhten GC (über 3oo mg%) hatten 39,4% einen Typ IV, 33,8% einen Typ IIa und 23,9% einen Typ IIb; Typ III und Typ V waren mit je 1,8% vertreten. Daraus ergibt sich, daß bei einem pathologischen Lipidstatus häufiger der Typ IV als der Typ IIa oder IIb angetroffen wird. Autoren, die keine Unterteilung in Typ IIa und IIb vorgenommen haben, geben übereinstimmend an, - mit Ausnahme von LEREN (1971)- daß der Typ IV unter den [illegible] mit weitem Abstand [illegible] ([illegible] u.Mitarb.,197o; [illegible]AMAUCHO,1971; [illegible], 1972). Von [illegible] (1972) wird sogar eine Häufigkeit des Typ IV bis zu 73% angegeben. Dieser hohe Anteil ist nur dadurch zu erklären, daß dieser Autor den Typ IIb dem Typ IV zugeordnet bzw. nicht abgegrenzt hat. Wird jedoch eine Einteilung in die HLP Typen IIa und IIb vorgenommen, so vermindert sich der Anteil des Typ IV zwangsläufig. Während KREMER u.Mitarb.(1972) nach Typ IV den Typ IIa als zweithäufigsten antrafen, zeigte sich an größerem Untersuchungsgut, daß der Typ IIb noch

Autor	Fälle	HCH	%
LUND et al. 1961	2245	GC > 275 mg%	1o,3
		GC > 3oo mg%	3,8
LEREN et al. 1971	207	GC > 275 mg%	18,4
		GC > 3oo mg%	1o,1
JAMMARINO 1971	3549	GC > 26o mg%	7,9
		GC > 3oo mg%	3,8
SCHWARTZKOPFF et al. 1971	1200	GC > 25o mg%	13,7
WOLLENWEBER et al. 1972	285o	GC > 3oo mg%	3,2
Eigene Untersuchungen	321	GC > 26o mg%	14,3
		GC > 3oo mg%	9,3

Tab.19: Häufigkeit von Hypercholesterinämien

Autor	Fälle	HTG %	
HIRSCHHORN et al. 1959	998	2 - 3	
JAHNKE 1965	900	3,7	
Oakland-Studie 1965	261	7,0	
LEREN et al. 1971	207	TG > 2oo mg%	2,4
JAMMARINO et al. 1971	3549	TG > 15o mg% TG > 2oo mg%	3o,6 15,5
WOLLENWEBER et al. 1971	2850	TG > 25o mg%	11,4
SCHWARTZKOPFF et al. 1971	1200	TG > 2oo mg%	7,4
Eigene Ergebnisse	321	TG > 17o mg% TG > 2oo mg%	8,8 7,5

Tab.20 Häufigkeit von Hypertriglyzeridämien (HTG)

zahlreicher als Typ IIa vorkam (KLÖR u.Mitarb.,1972). Dies bestätigten KUO (197o) in seinen Untersuchungen wie auch HUTH (1971), die folgende Häufigkeitsverteilungen angaben: Typ IV - 44,9% bzw. 41,2 %
Typ IIb- 42,5% bzw. 36,2%
Typ IIa- 1o,2% bzw. 15,3%.

Bei KUO (197o) folgten dann der Typ III und V sowie der Typ I mit 1,5%, o,9% und o%; bei HUTH hingegen kam der Typ V (4,6%) öfter vor als der Typ III (2,3%) und der Typ I (o,4%).
Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der in dieser Untersuchungsreihe erfaßten Personen wurde der Typ IV in 8,8%, der Typ IIa in 7,5% und der Typ IIb in 5,3% aller Fälle angetroffen; nur o,6% entfielen auf die Typen III und V. Die Tab.21 gibt eine Zusammenschau dieserErgebnisse und derjenigen anderer Autoren.

Angaben über die Häufigkeit sekundärer HLP sind spärlich. Unter 5oo ambulanten Patienten mit HLP wurden von WOLLENWEBER (1972) in etwa 15 - 2o% Hinweise auf eine sekundäre Form gefunden. Unter den Patienten aus der eigenen Untersuchungsreihe (Gruppe II) lag der Anteil an sekundären HLP insgesamt bei ca.3o% (Typ IIa 21%, Typ IIb 3o%, Typ IV 4o%)(Tab.16). Auch unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl ergibt sich hieraus, daß ca.7o% der HLP primärer Genese sind. Unter der Erwachsenen-Durchschnittsbevölkerung hätten dann insgesamt 14,7% aller Personen eine HLP primärer Genese, davon entfallen auf den Typ IIa 5,8%, auf den Typ IV 5,2% und auf den Typ IIb 3,7%. Damit gehören die Hyperlipoproteinämien zu den häufigsten Stoffwechselkrankheiten in der westlichen Welt. Sie sind etwa 5 - 1o mal häufiger als der Diabetes mellitus.

Autor	Anzahl	Typ II %	Typ IV %	Typ III+V %	insg. %
DYERBERG et al. (197o)	65	1,5	3,o		4,5
LEREN et al. (197o)	2o7	1o,1 GC > 3oo mg%	2,4 TG > 2oo mg%		12,7
JAMMARINO (1971)	3549	3,8 GC > 3oo mg%	14,8 TG > 2oo mg%	o,7	19,3
SCHWARTZ-KOPFF et al. (1971)	12oo	8,1(IIa) 1,9(IIb) GC > 25o mg%	7,4 TG > 2oo mg%		17,5
KREMER et al. (1972)	72	8,3(IIa) 2,8(IIb) GC > 28o mg%	9,7 TG > 2oo mg%	1,3	22,1
Eigene Ergebnisse	321	7,5(IIa) 5,3(IIb) GC > 3oo mg%	8,8 TG > 2oo mg%	o,6	22,1

Tab.21: Häufigkeit von HLP unter"Normalpersonen"

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

A. Methodischer Teil

Qualitative und quantitative Unterschiede zwischen der L-EPH auf CAF und in Agarose-Agar wurden durch die auf beiden Medien durchgeführte Elektrophorese von insgesamt 55 Sera erarbeitet (28 Normalpersonen, 15 Personen mit HLP Typ IV, 12 Personen mit HLP Typ IIa). Beide Verfahren lieferten vergleichbare LP-Fraktionen mit guter Reproduzierbarkeit. Vorteile der L-EPH in Agarose-Agar für das Routinelabor und das Screening von HLP liegen im geringen Zeitaufwand der Ausführung und in einfacherer Handhabung der Methode, sowie in der Unempfindlichkeit des Mediums gegenüber dem Lipidfarbstoff Ölrot O. Vorteile der L-EPH auf CAF bestehen jedoch in einer schärferen Trennung der LP-Banden besonders bei Sera mit pathologischen Lipidkonzentrationen und in der Aussagefähigkeit über den absoluten Gehalt der Lipidanteile in den LP-Fraktionen. Ein Vergleich der absoluten Lipidkonzentrationen der korrespondierenden LP-Fraktionen der L-EPH auf CAF ($\frac{\text{rel.\%} \cdot \text{Ges.Lipide}}{100}$ mg%) und Ultrazentrifuge (Ergebnisse anderer Autoren) zeigte eine gute Übereinstimmung.

Zwischen beiden L-EPH-Verfahren ergaben sich gerichtete Abweichungen. Zwischen den Relativprozenten und den errechneten absoluten Lipidkonzentrationen der ß-, prä-ß- und α-Lipoproteinbande beider Verfahren bestand eine Korrelation von $p < 0{,}001$. Dies galt für Normalpersonen; für die HLP Typen IIa und IV konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch ausreichende sichere Beziehung gefunden werden.

B. Klinischer Teil

Von 318 ambulanten, unausgewählten Patienten der Medizinischen Poliklinik des Klinikums Westend wurde ein Lipidstatus erhoben. Dieser umfaßte die Bestimmung des Gesamt-Cholesterins (GC), der Triglyzeride (TG) und die der Gesamt-Lipide (GL). Zusätzlich wurden von 225 Sera dieser Personen Lipid-Elektrophoresen auf Cellulose-Acetat-Folie durchgeführt, worin alle Fälle mit pathologischen TG-bzw. GC-Werten enthalten sind.

1. Von 2o7 Personen dieses Kollektivs wurden Normwertbereiche für die Konzentrationen des GC(Tab.7),der TG (Tab.8) und bei 141 Personen der Normwertbereich der GL (Tab.9) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht ermittelt:

a) das GC stieg mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern signifikant ($p < o,ool$) an. Zwischen den entsprechenden Altersgruppen bei Männern und Frauen ließ sich statistisch kein Unterschied sichern.

b) Die TG-Konzentration stieg mit dem Alter bei Männern und Frauen nicht an. Zwischen den Geschlechtern bestanden keine statistisch gesicherten Unterschiede.

c) Die GL-Konzentration nahm mit dem Alter bei Männern und Frauen zu ($p < o,ool$). Nur für die Altersgruppe 3o - 49 Jahre ließ sich ein statistisch ausreichender ($p < o,o5$) Unterschied zwischen den Geschlechtern finden, obwohl die Mittelwerte der Gesamt-Lipidkonzentrationen bei den Frauen in allen Altersgruppen um 5o mg% höher als bei den Männern lagen.

2. Die Lipidelektrophorese von 118 Normalpersonen führte zu folgenden Ergebnissen:

a) Die rel.% der ß-LP-Fraktion zeigten einen ausreichend signifikanten Anstieg ($p < o,o5$) mit dem Alter. Von der 5.-7.Dekade bestand ein Unterschied ($p < o,o2$) zwischen Männern und Frauen. Frauen wiesen dann höhere Werte auf als Männer. Für die α- und prä-ß-Bande ergab sich keine statistisch sichere Zunahme der rel.% und kein Unterschied zwischen den Geschlechtern verschiedener Altersgruppen.

b) Der absolute Lipidgehalt der ß-LP-Bande zeigte bei Männern und Frauen einen statistisch signifikanten Anstieg ($p < o,ol$ bzw. $p < o,ool$) mit dem Alter. In der Altersgruppe 5o - 7o Jahre lagen auch hier die Absolutwerte bei Frauen höher als bei Männern.

c) Zwischen dem relativen und absoluten Gehalt der ß- und prä-ß-LP zur Serum-Cholesterin- bzw.Triglyzeridkonzentration bestanden folgende Beziehungen:

   aa) Bei Normalpersonen korrelierten ($p < o,ol$) die GC-bzw.TG-Konzentrationen mit dem absoluten Lipidgehalt der ß- bzw. prä-ß-LP-Fraktion. Das gleiche galt mit $p < o,ool$ für die Rel.% der ß-LP-Fraktion und die TG-Konzentration, während zwischen den Rel.% der ß-LP und der GC-Konzentration eine nicht so gute Korrelation ($p < o,o5$) bestand. Entsprechende Regressionsfunktionen wurden errechnet. Von einer bestimmten GC- bzw. TG-Konzentration kann nicht auf die entsprechende LP-Konzentration der ß- bzw.prä-ß-Fraktion geschlossen werden.

   bb) Bei Personen mit HLP Typ IIa (n = 39), HLP Typ IIb (n = 14) und HLP Typ IV (n = 34) ergab sich für die Beziehungen GC im Serum und Rel.% der ß-Fraktion keine Korrelation. Die

Beziehung zur absoluten Lipid-Konzentration der ß-LP-Fraktion war gut (Typ IIa $p < o,ol$; Typ IIb und Typ IV $p < o,ol$). Bei den HLP-Typen IIa und IV bestand zwischen der TG-Konzentration und den prä-ß-LP (rel.% und mg%) eine sichere Korrelation mit $p < o,ol$ (II) und mit $p < o,ool$ (IV), hingegen nicht beim Typ IIb.

3. Die Häufigkeit von HLP unter 321 poliklinischen Patienten des Klinikums Westend belief sich auf 21,2%. Es hatten 7,5% (24 Pers.) eine HLP vom Typ IIa, 5,3% (17 Pers.) einen Typ IIa und 8,8% (28 Pers.) einen Typ IV. Der Typ III und V war in je einem Fall vertreten (ca.o,3%), Typ I kam nicht vor.
Sekundäre Formen von HLP wurden unter den 24 Pat.mit Typ IIa bei 5 Personen (ca.21%), unter den 17 Pat.mit Typ IIb in 5 Fällen (ca.3o%) und unter den 28 Pat.mit Typ IV bei 11 Personen (ca.4o%) gefunden.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHRENS,E.H.jr., K.OETTE, J.W.FARQUHAR, J.STEIN
Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia.
Trans.Ass.Amer.Physicians 74 (1961),134

2. ALAUPOVIC,P., S.S.SANBAR, R.H.FURMAN, SULLIVAN,M.L., S.L.WALRAVEN
Studies of the composition and structure of serum lipoproteins: Isolation and characterization of very high density lipoproteins of human serum.
Biochemistry 5 (1966), 4o44

3. ALAUPOVIC,P.
Recent advances in metabolism of plasma lipoproteins.
Progr.biochem.Pharm. 4 (1968), 91

4. ALAUPOVIC,P., D.SEIDEL, W.S.McCONATHY, R.H.FURMAN
Identification of the protein moiety of an abnormal human plasma low-density lipoprotein in obstructive jaundice.
FEBS-letters 4 (1969), 113

5. ALAUPOVIC,P.
Conceptual development of the classification systems of plasma lipoproteins.
In: Protides of the Biological Fluids.
Ed.Peeters,H., Vol 19 (1971), p.9
Pergamon Press, Oxford

6. ALBRINK,M.J., J.W.MEIGS, E.B.MAN
Serum lipids, hypertension and coronary artery disease.
Amer.J.Med. 31 (1961), 4

7. ALBRINK,M.J.
Triglycerides, lipoproteins, and coronary artery disease.
Arch.Intern.Med. 1o9 (1962), 345

8. ALTSCHUL,R., A.HOFFER, J.D.STEBEN
Influence of nicotine acid on serum cholesterol in man.
Arch.Biochem.Biophys. 54 (1955), 558

9. AYRAULT-JARRIER,M., G.LEVY, J.POLONOVSKI
Etude des a-lipoprotéines sériques humaines par immunoelectrophorèse.
Bull.Soc.Chim.biol.(Paris) 45 (1963), 7o3

10. BEAUMONT,J.L., L.A.CARLSON, G.R.COOPER, Z.FEIFAR, D.S.FREDRICKSON,T.STRASSER
Bull.Wld.Hlth.Org. 43 (197o), 891
zit.nach: K.Weber, O.Braun-Falco:Hyperlipoproteinämien.
Diagnostik 5 (1972), 361

11. BECKERING,R.E., R.D.ELLEFSON
A rapid method for lipoprotein electrophoresis using cellulose acetate as support medium.
Amer.J.Clin.Path. 53 (197o), 84

12. BERG,G., F.SCHLEIFFARTH, C.-J.ESTLER, H.SCHÖN
Untersuchungen über die Anfärbbarkeit isolierter Serumlipide und deren Bedeutung für die Lipoidelektrophorese.
Klin.Wschr. 36 (1958), 766

13. BERG,G., P.RUDOLPH
Über die Lipidelektrophorese auf Membranfolien.
Med.Welt 35 (1966), 193

14. BESTERMAN,E.M.M.
The effects of acute cardiac infarction and of heparin therapy on the lipoproteins.
Brit.Heart J. 2o (1958), 21

15. BIERMAN,E.L., E.GORDIS, J.T.HAMLIN
J.Clin.Invest. 41 (1962), 2254

16. BLOOM,B., J.L.CHAIKOFF, W.O.REINHARDT
Intestinal lymph as pathway of transport of absorbed fatty acids of different chain length.
Amer.J.Physiol. 166 (1951), 451

17. BORRIE,P.
Typ III Hyperlipoproteinaemia
Brit.med.J. 2(1969), 665

18. BRAGDON,J.H., R.J.HAVEL, E.BOYLE
Human serum lipoproteins.I.Chemical composition of four fractions.
J.Lab.clin.Med. 48 (1956), 36

19. BRAUNSTEINER,H., S.SAILER, F.SANDHOFER, Di PAULI,R., F.GABL, A.JUNG
Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt.
Wien.klin.Wschr. 77 (1965), 859

20. BRECH,W.J., E.S.GORDON
Lipidsynthese aus Glucose bei der kohlenhydrat-induzierten Hyperlipämie.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74 (1968), 939

21. BROWN,D.F., J.T.DOYLE, S.H.KINCH
Serum triglycerides in health and in ischemic heart disease.
New Engl.J.Med. 273 (1965), 947

22. BROWN,W.V., R.J.LEVY, D.S.FREDRICKSON
Studies of the proteins in human plasma very low density lipoproteins
J.Biolog.Chem. 244 (1969), 5687

23. BROWN,W.V., R.J.LEVY, D.S.FREDRICKSON
Further separation of the apoproteins of the human plasma very low-density lipoproteins.
Biochim.biophys.Acta (Amst.) 2oo (197o), 573

24. BUCKLEY,G.C., J.A.LITTLE, M.A.ANTAR, A.CSIMA
A comparison of laboratory screening procedures for hyperlipidemia.
Clin.Chim.Acta 23 (1969), 53

25. BÜRGER,M., O.GRÜTZ
Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut.
Arch.Derm.Syph. 166 (1932), 542

26. BUNGENBERG, J.J.De JONG, J.B.MARSCH
Biosynthesis of plasma lipoproteins by rat liver ribosomes.
J.biol.Chem. 243 (1968), 192

27. CARLSON,L.A.
Serum lipids in normal men.
Acta med.scand. 167 (196o), 377

28. CARLSON,L.A.
Serum lipids in men with myocardial infarction.
Acta med.scand. 167 (196o), 399

29. CARLSON,L.A., L.ÖRO
Persistence of the inhibitory effect of nicotine acid on catecholamine stimulated lipid mobilisation during prolonged treatment with nicotinic acid.
J.Atheroscler.Res. 5 (1965), 436

30. CHAPMAN,J.M., F.J.MASSEY,jr.
The interrelationship of serum cholesterol, hypertension, body weight, and risk of coronary heart disease. Results of the first years' follow-up in the Los Angeles Heart Study.
J.chron.Dis. 17 (1964),933

31. CHARMAN,R.C., F.A.LANDOWNE
Separation of human plasma lipoprotein by electrophoresis on cellulose acetate.
Analytic.Biochem. 19 (1967), 177

32. CHIN,H.P., D.H.BLANKENHORN
Separation and quantitative analysis of serum lipoproteins by means of electrophoresis on cellulose acetate.
Clin.chim.Acta 2o (1968), 3o5

33. CHRISTENSEN,N.C., HØRDER,M., E.E.SIMONSEN, H.TOFT
Serum triglyceride values in healthy adults.
Scand.J.lab.clin.Invest. 23 (1969), 355

34. COHEN,B.M.
Sodium dextrathyroxine.
Clinic.Med. 77 (197o), 25

35. COLFS,B., J.VERHEYDEN
Electrophoresis and sudan black staining of lipoproteins on gelatinised cellulose acetate.
Clin.Chim.Acta 18 (1967), 325

36. CRAMÉR, K.
Serum-ß-lipoprotein lipids and protein in normal subjects of different sex and age.
Acta med.scand. 171 (1962), 413

37. CRAMÉR,K., S.PAUL, L.WERKÖ
Coronary angiographic findings in correlation with age, body weight, blood pressure, serum lipids, and smoking habits.
Circulation 33 (1966), 888

38. CROWLEY,L.V.
Serum lipid concentrations in patients with coronary arteriosclerosis demonstrated by coronary arteriography.
Clin.Chim. 17 (1971), 2o6

39. DARMADY, J.M., A.S.FOSBROOKE,
Diagnosis of familial hypercholesterolæmia in infancy.
In: Protides of the Biological Fluids.
Ed.Peeters,H., Vol 19 (1971), p.261
Pergamon Press Oxford

40. DAYTON,S., M.L.PEARCE, S.HASHIMOTO, W.J.DIXON, U.TOMIYASU
A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat.
Amer.Heart Ass.Monogr. 25 (1969)

41. DAYTON,S., J.CHAPMAN, M.L.PEARCE, G.POPIAK
Cholesterol, atherosclerosis, ischemic heart disease, and stroke.
Amer.Intern.Med. 72 (197o), 97

42. DOCUMENTA Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6.Auflage, 1972, S.66,67, 17o.

43. DOYLE,J.T.
Risk factors in coronary heart disease.
N.Y.St.J.Med. 63 (1963), 1317

44. DOYLE,J.T.
Etiology of coronary disease: Risk factors influencing coronary disease.
Mod.Conc.Cardiov.Dis. 35 (1966), 81

45. DYERBERG,J., N.HJØRNE
Quantitative plasma lipoprotein estimation by agarose gel electrophoresis.
Clin.Chim.Acta 28 (197o), 2o3

46. DYERBERG,J., N.HJØRNE
Quantitative plasmalipoprotein electrophoresis. Correlation for the difference in dye uptake by the lipoprotein fractions.
Clin.Chim.Acta 3o (197o), 4o7

47. DYERBERG,J., H.O.BANG, J.A.NIELSEN

Plasma lipids and lipoproteins in patients with myocardial infarction and in a control material.

Acta med.scand. 187 (197o), 353

48. DYERBERG,J., N.HJØRNE

Quantitation of the α-lipoprotein complex by agarose gel electrophoresis.

Clin.Chim. Acta 33 (1971), 458

49. EGGSTEIN,M.

Die symptomatischen Lipidämien.
in: Klinik der Gegenwart, Bd.IX, 593
Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin 196o

5O. EGGSTEIN,M., F.H.KREUTZ

Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
I.Mitteilung: Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode.

Klin.Wschr. 44 (1966), 262

51. EGGSTEIN,M.

Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
II.Mitteilung: Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normalwerte für Triglyzeride und Glycerin im menschlichen Blut.

Klin.Wschr. 44 (1966), 267

52. ENGLHARDT,A.

Analyse und diagnostische Bedeutung der Plasmalipide.

Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 2o6

53. EPSTEIN,F.H.

The epidemiology of coronary heart disease.
A review.

J.chron.Dis. 18 (1965), 735

54. EWING,A.M., N.K.FREEMAN, F.T.LINDGREN

Analysis of human serum lipoprotein distributions.
In: Advances in Lipid Research, 3 (1965), 25

Ed.Paoletti,R., D.Kritchevsky
Academic Press, New York and London

55. FARBER,E.R., J.G.BATSAKIS, P.C.GIESEN, M.TIESSEN

Lipoprotein electrophoresis. A comparison of cellulose acetate and paper technics.

Amer.J.Clin.Path. 51 (1969), 523

56. FARQUHAR,J.W., P.WAYS

Abetalipoproteinemia.

McGraw-Hill, New York 1966

57. FREDRICKSON,D.S., R.S.LEES

A system for phenotyping hyplipoproteinemia.

Circulation 31 (1965), 321

58. FREDRICKSON,D.S., R.S.LEES

Familial hyperlipoproteinemia.
in: The metabolic basis of inherited diseases,
hrsg.von J.B.Stanbury, J.B.Wyngaarden, D.S.Fredrickson.

McGraw-Hill, New York 1966

59. FREDRICKSON,D.S.

Familial high-density lipoprotein deficiency: Tangier disease.
in: The metabolic basis of inherited diseases,
hrsg.J.B.Stanbury, J.B.Wyngaarden, D.S.Fredrickson.

McGraw-Hill, New York 1966

60. FREDRICKSON,D.S., R.I.LEVY, R.S.LEES

Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders.

New Engl.J.Med. 276, (1967), 34,94,148,215,273

61. FREDRICKSON,D.S., R.I.LEVY, P.O.KWITEROWICH, A.JOVER
in: W.L.Hohnes, L.A.Carlson,R.Paoletti (Eds.) Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol 4, Plenum Press, New York, 1969, p.3o7

62. FREDRICKSON,D.S.
Mutation and Dyslipoproteinemia.
Meeting: Hyperlipidemia and Atherosclerosis, Philadelphia, Pensylvania,March 1971
nach: R.M.JAMMARINO, Clinical lipid evaluations ,1971

63. FURMAN,R.H., R.P.HOWARD, K.LAKSHMI, L.N.NORCIA
Serum lipids and lipoproteins in normal and hyperlipidemic subjects as determined by preparative ultracentrifugation.
Amer.J.Clin.Nutrition 9 (1961), 73

64. FURMAN,R.H., P.ALAUPOVIC, A.GUSTAFSON
in: Pathophysiological and clinical aspects of lipid metabolism,
Edit.:G.Schettler,R.Sandwald,
Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1966, S.5

65. FURMAN,R.H.
Diet and coronary artery disease.
Postgrad.Med. 42 (1967), 172

66. Gesundheitsbericht der Bundesregierung, Drucksache VI/1967, Sachgebiet 212, 18.12.197o

67. GLUECK,C.J., R.I.LEVY, D.S.FREDRICKSON
Immunoreactive insulin, glucose tolerance, and carbohydrate inducibility in Types II,III,IV and V hyperlipoproteinemia.
Diabetes 18 (1969), 739

68. GLUECK,C.J., F.HECKMANN, M.SCHONFELD, P.STEINER W.PEARCE
Neonatal familial type II hyperlipoproteinemia-cord blood cholesterol in 166o births.
Circulation,Suppl.42 (197o)

69. GOFMAN,J.W., F.T.LINDGREN, H.ELLIOTT
Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum.
J.biol.Chem. 179 (1949), 973

70. GOFMAN,J.W., O.de LALLA, F.GLAZIER, N.FREEMAN, F.T.LINDGREN, A.NICHOLLS, B.STRIGOWER, A.TAMPLIN
Plasma 2 (1954), 413
in: Advances in Lipid Research
Academic Press, New York 1965, p.64

71. GRABNER,W., W.GRONAUER, G.BERG, D.BERGNER
Mikrolipidelektrophoresen auf Celluloseacetatfolien.
Clin.Chim.Acta. 27 (197o), 299

72. GRETEN,H., R.I.LEVY, D.S.FREDRICKSON
A further characterization of lipoprotein lipase.
Biochim.biophys.Acta (Amst.) 1964 (1968), 185

73. GRETEN,H.
Diagnose und Differenzierung von Hyperlipoproteinämien.
Klin.Wschr. 47 (1969), 893

74. GRETEN,H.
Enzymatische Untersuchungen bei familiären Hyperlipoproteinaemien.
Intern.J.clin.Pharmacol.
Beiheft Fettstoffwechsel 75 (1969)

75. GRETEN,H., R.I.LEVY, D.S.FREDRICKSON
Evidence for separate monoglyceride hydrolase and triglyceride lipase in post-heparin human plasma.
J.Lipid.Res. 1o (1969), 326

76. GRETEN,H., D.SEIDEL, B.WALTER, J.KOLBE
Die Lipoproteinelektrophorese zur Diagnose von Hyperlipoproteinämien.
Dtsch.med.Wschr. 95 (197o), 1716

77. GRETEN,H., R.I.LEVY, H.FALES, D.S.FREDRICKSON
Hydrolysis of diglyceride and glyceryl monoester diethers with "lipoprotein lpase".
Biochim.biophys.Acta (Amst.) 21o (197o), 39

78. GRETEN,H.
Über die Spezifität des genetisch bedingten Emzymmangels bei Patienten mit familiärer Hyperlipoproteinämie Typ I.
Hoppe-Seyler Z.physiol.Chem. 11 (197o), 13o4

79. GRETEN,H.
Klinik und Klassifizierung primärer Hyperlipoproteinämien.
In: Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung, hrsg.v.G.Schettler,
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1971, p.4

8O. GRETEN,H.
Früherkennung der familiären Hyperlipoproteinämie Typ II - Nabelschnurblut Cholesterin bei Neugeborenen.
Vortrag 78.Tagung der Dtsch.Ges.inn.Med.,1972

81. GUSTAFSON,A., P.ALAUPOVIC, R.H.FURMAN
Studies on the composition and structure of serum lipoproteins. Physical-chemical characterization of phospholipid-protein residues obtained from very low density human serum lipoproteins.
Biochim.biophys.Acta (Amst.) 84 (1964), 767

82. GUSTAFSON,A., P.ALAUPOVIC, R.H.FURMAN
Studies of the composition and structure of serum lipoproteins. Separation and characterization of phospholipid-protein residues obtained by partial delipization of very low density lipoproteins of human serum.
Biochemistry 5 (1966), 632

83. HARLAN,W.R.jr.
A practical approach to lowering plasma lipids.
American Academy of General Practice 39 (1969),1oo

84. HARTMANN,G., L.K.WIDMER, G.CREUX, A.GREENSHER, L.KAUFMANN
Serumlipide bei 19oo berufstätigen Männern: Beziehung zum Körpergewicht, Konstitution und Blutdruck.
Z.Kreisl.Forsch. 52 (1963), 425

85. HARTUNG,A., G.BRAND, U.MEYER, N.ZÖLLNER
Untersuchungen über Möglichkeiten einer linolsäure-reichen Kost unter normalen Ernährungsbedingungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 76 (197o), 5o8

86. HASHIM,S.A., T.B.van ITALLIE
Cholestyremine resin therapy for hypercholesterol-emia.
J.Amer.med.Ass. 192 (1965), 289

87. HATCH,F.T., R.S.LEES
Practical methods for plasma lipoprotein analysis. in: Advances in Lipid Research Vol 6
Academic Press, New York 1968, S.1

88. HATCH,F.T., J.L.MOORE, F.T.LINDGREN, L.C.JENSEN, N.K.FREEMAN, R.D.WILLS
Circulation 36 (Suppl.II) (1969),16
Zit.nach:Lopez-S.,A., S.R.Srinivasan, F.A.Dugan,B. Radhakrishnamurthy, G.S.Berenson: Detection of subtle abnormalties of serum ß-and pre-ß-lipo-proteins in "normal" Individuals by turbidimetric and electrophoretic methods.
Clin.Chim.Acta 31 (1971), 123

89. HAVEL,R.J., H.A.EDER, J.H.BRAGDON
Distribution and chemical composition of ultracen-trifugally separated lipoproteins in human serum.
J.clin.Invest. 34 (1955), 1345

90. HAVEL,R.J., R.S.GORDON
Idiopathic hyperlipemia: metabolic studies in an affected family.
J.clin.Invest. 39 (196o), 1777

91. HAYES,D., D.W.NEIL
Serum cholesterol and triglycerides in ischemic heart disease.
Clin.Sci. 26 (1964), 185

92. HEINLE,R.A., R.I.LEVY, D.S.FREDRICKSON, R.GORLIN
Lipid and darbohydrate abnormalties in patients with angiographically documented coronary artery disease.
Amer.J.Cardiol. 24 (1969), 178

93. HEYDEN,S.
Die BBC-Studie. Angewandte Epidemiologie der ischämischen Herzerkrankungen.
Arch.Kreisl.Forsch. 53 (1967), 1

94. HOOD,B., H.SANNE, G.ORNDAHL, M.AHLSTROM, G.WELIN
Longterm prognosis in essential hypercholesterolemia.
Acta med.scand. 178 (1965), 161

95. HOUTSMULLER,A.J.
Agarose-Gel electrophoresis of lipoproteins.
Van Gorcum,Assen, The Netherlands, 1969

96. HUTH,K., J.BLUMENTHAL, H.REIMERS
Zur Häufigkeit und Verteilung der Hyperlipoproteinämien.
Vortrag 78.Tg.dtsch.Ges.inn.Med. 1972

97. ISSELBACHER, K.J.
Biochemical aspects of lipid malabsorption.
Fed.Proc. 26 (1967), 142o

98. JAMMARINO,R.M., M.HUMPHREY, P.ANTOLIK

Agar gel lipoprotein electrophoresis:
a correlated study with ultracentrifugation.

Clin.Chem. 15 (1969), 1218

99. JAMMARINO,R.M.

Agarose gel, cellulose acetate, and polyacrylamide gel lipoprotein electrophoresis - A comparison of methods.
in: Protides of the Biological Fluids.
Ed.Peeters,H., Pergamon Press,Oxford, Vol 19 (1971), p.91

100. JAMMARINO,R.M.

Clinical lipid evaluations.
in: Protides of the Biological Fluids .
Ed.Peeters,H., Pergamon Press, Vol 19 (1971), p.255

101. JENCKS,W.P., DURRUM,E.L.

Paper electrophoresis as a quantitative method.
The staining of serum lipoproteins.

J.Clin.Invest. 34 (1955), 1437

102. JENCKS,W.P., M.R.HYATT, M.R.JETTON, T.W.MATTINGLY, E.L.DURRUM

Studies of serum lipoproteins in normal and atherosclerotic patients by paper electrophoretic techniques.

J.Clin.Invest. 35 (1956), 98o

103. KAHLKE,W.

Tangier disease.
in: Lipids and Lipidoses
hrsg.v.G.Schettler, Springer Verlag Berlin 1967

104. KAHLKE,W., W.RAPP

Pathologische Muster von Serumlipoproteinen, dargestellt mit einer neuen Methode der Lipoproteinelektrophorese.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 73 (1967), 828

105. KAHLKE,W.
Lipoidosen-Erkrankungen mit gestörtem Fettstoffwechsel.
Fortschr.Med. 86 (1968), 116

106. KANNEL,W.B., T.R.DAWBER , A.KAGAN
Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience (the Framingham Study).
Ann.intern.Med. 55 (1961), 33

107. KATZ,L.N., J.STAMLER
Experimental atherosclerosis.
Charles C.Thomas, Publisher, Springfield, III.,1953

108. KATZ,L.N., J.STAMLER, R.PICK
Nutrition and Atherosclerosis.
Lea u.Febiger, Philadelphia, 1958

109. KEYS,A., O.MICKELSEN, E.V.O.MILLER, E.R.HAYES, R.L.TODD
The concentration of cholesterol in the blood serum of normal men and its relation to age.
J.Clin.Invest. 29 (195o), 1347

110. KEYS,A., F.FIDANZA, V.SCARDI, G.BERGAMI, M.H.KEYS, F.di LORENZO
Studies of serum cholesterol and other characteristics of clinically healthy men in Naples.
Arch.int.Med. 93 (1954), 328

111. KEYS,A., J.T.ANDERSON, F.GRANDE
Serum cholesterol reponse to changes in the diet.
Metabolism, 14 (1965), 747

112. KHACHADURIAN,A.K.
Inheritance of essential familial hypercholesterolemia.
Amer.J.Med. 37 (1964), 4o2

113. KHACHADURIAN,A.K.

Cholestyramine therapy in patients homozygous for familial hypercholesterolemia.

J.Atheroscleros.Res. 8 (1968), 177

114. KINSELL,L.W., G.D.MICHAELS, G.WALTER, S.SPLITTER, G.FUKAYAMA

An approach to understanding of the gross hyperlipidemic states.

Metabolism 11 (1962), 863

115. KINSELL,L.W., G.SCHLIERF, W.KAHLKE, G.SCHETTLER

Essential Hyperlipemia
in: Lipids and Lipidoses by G.Schettler
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1967, S.446

116. KLEMENS,U.H., J.SCHMALBECK

Qualitativer Vergleich der Lipoprotein-Elektrophorese auf Celluloseacetat-Membranen mit der Fraktionierung von Lipoproteinen in der präparativen Ultrazentrifuge.

Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 7 (1969), 54o
8 (197o), 162

117. KLÖR,U., H.H.DITSCHUNEIT, H.DITSCHUNEIT

Die Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien im Krankengut der Universitätsklinik Ulm.

78.Tg.Dtsch.Ges.inn.Med. 1972

118. KOHN, J.

A lipoprotein staining method for zone electrophoresis.

Nature (London) 189 (1961), 321

119. KOSTNER,G., P.ALAUPOVIC

Identification of lipoprotein families in high density lipoproteins of normal human plasma.
in:Protides of the Biological Fluids.
Ed.Peeters,H., Pergamon Press Oxford, Vol 19 (1971), p.59

120. KREMER,G.J., F.REIMER, R.NICOLESCU, H.NIEMCZYK
Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Hyperlipoproteinmuster bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus oder peripheren Durchblutungsstörungen.
78.Tg.Dtsch.Ges.inn.Med.,1972

121. KUNKEL,H.G., R.J.SLATER
Lipoprotein patterns of serum obtained by zone electrophoresis.
J.clin.Invest. 31 (1952), 677

122. KUNKEL,H.G., R.TRAUTMAN
α_2-lipoproteins of human serum: correlation of ultracentrifugal and electrophoretic properties.
J.clin.Invest. 35 (1956), 644

123. KUO,P.T., J.C.CARLSON
Dietary fats, and the diurnal serum triglyceride levels in man.
J.clin.Invest. 38 (1959), 1384

124. KUO,P.T., D.R.BASSETT
Primary hyperlipidemias and their management.
Ann.intern.Med. 59 (1963), 495

125. KUO,P.T., A.M.DIGEORGE, G.G.CARPENTER
Lipolyte activity of post-heparin plasma in hyperlipemia and hypolipemia.
Circulat.Res. 16 (1965), 221

126. KUO,P.T.
nach K.Huth, J.Blumenthal, H.Reimers
Zur Häufigkeit und Verteilung der Hyperlipoproteinämien.
Vortrag 78.Tg.Dtsch.Ges.inn.Med.,1972

127. KWITEROWICH, P.O., R.J.LEVY, D.S.FREDRICKSON
Early detection and treatment of familial type II hyperlipoproteinemia.
Circulation, Suppl.42 (197o)

128. LALLA de, O.F., J.F.GOFMAN
Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins.
in: Methods of Biochemical Analysis.
Ed.by D.Glick, New York:Interscience 1954, p.459

129. LALLA de, O.F.
in: Nicholls,A.V., J.H.Lawrence, J.W.Gofman(Ed.)
Advances in Biological and Medical Physis,
Academic Press, Vol II, New York, 1967, p.1o9

130. LANGNER,T., W.STROBER, R.I.LEVY
Familial type II hyperlipoproteinemia: A defect
of beta lipoprotein apoprotein catabolism?
J.clin.Invest. 48 (1969), 49

131. LEE,D.M., P.ALAUPOVIC
Studies of the composition and structure of plasma
lipoproteins. Isolation, composition and immuno-
chemical characterization of low density lipoprotein
subfractions of human plasma.
Biochemistry (Wash.) 9 (197o), 2244

132.LEES,R.S., F.F.HATCH
Sharper separation of lipoprotein species by
paper-electrophoresis in albumin-containing buffer.
J.Lab.clin.Med. 61 (1963), 518

133. LEREN,P.
The effect of plasma cholesterol lowering diet in
male survivors of myocardial infarction.
A controlled clinical trial.
Acta med.scand.Suppl. 466 (1966)

134. LEREN,P., O.HAABREKKE
Blood lipids in normals.
Acta med.scand. 189 (1971), 5o1

135. LEVY,R.I., D.S.FREDRICKSON
J.clin.Invest. 43 (1964), 1286 (abstr.)

136. LEVY,R.I., D.S.FREDRICKSON
Heterogeneity of plasma high density lipoproteins.
J.clin.Invest. 44 (1965), 426

137. LEVY,R.I., D.S.FREDRICKSON, L.LASTER
Lipoproteins and lipid transport in abetalipopro - teinemia.
J.clin.Invest. 45 (1966), 531

138. LEVY,R.I., R.S.LEES, D.S.FREDRICKSON
Nature of pre-beta (very low density)-lipoproteins.
J.clin.Invest. 45 (1966), 6377

139. LEVY,R.I., D.S.FREDRICKSON
Diagnosis and management of hyperlipoproteinemia.
Amer.J.Cardiol. 22 (1968), 576

140. LEVY,R.I., S.H.QUARFORDT, W.V.BROWN, H.R.SLOAN, D.S.FREDRICKSON
The efficacy of Clofibrate (CPIB) in familial hyperlipoproteinemias.
Advanc.Exp.Med.Biol. 4 (1968), 377

141. LEVY,R.I., D.S.FREDRICKSON
The current status of hypolipidemic drugs.
Postgrad.Med. 47 (197o), 13o

142. LEWIS,L.A., F.OHNSTED, J.H.PAGE, E.Y.LAWRY, G.V.MANN, F.J.STAVE, M.HANIG, M.A.LAUFFER, T.GORDON, F.E.MOORE
Serum lipid levels in normal persons.
Finding of a cooperative study of lipoproteins and atherosclerosis .
Circulation 16 (1957), 227

143. LINDGREN,F.T., H.A.ELLIOTT, J.W.GOFMAN
Ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins.
J.Phys.Chem. 55 (1951), 8o

144. LOPEZ-S, A., S.R.SRINIVASAN, F.A.DUGAN, B.RADHAKRISHNAMURTHY, G.S.BERENSON

Detection of subtle abnormalities of serum ß- and pre-ß-lipoproteins in "normal" individuals by turbidimetric and electrophoretic methods.

Clin.chim.Acta 31 (1971), 123

145. LUND,E., T.GEILL, P.H.ANDERSON

Serum cholesterol in normal subjects in Denmark.

Lancet 1961/II, 1383

146. MACHEBOEUF,M.M.A.

Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins. I.Entainêment des phospholipides, des stérols et des stérides par les diverses fractions au cours du fractionnement des protéides du sérum.

Bull.Soc.Chim.biol.(Paris) 11 (1929), 268

147. MAHLEY,R.W., R.L.HAMILTON, V.S.LEQUIRE

Characterization of lipoprotein partides isolated from the Golgi apparatus of rat liver.

J.Lipid.Res. 1o (1969), 433

148. MARSH,J.B.

The incorporation of amino acids into soluble lipoproteins by cell-free preparations from rat liver.

J.biol.Chem. 238 (1963), 1752

149. MARSHALL,W.E., F.A.KUMMEROW

The carbohydrate constituents of human serum ß-lipoprotein: galactose, glucosamine and sialic acid.

Arch.Biochem. 98 (1962), 271

15O. MILLS,G.L., WILKINSON
Brit.Heart J. 28 (1966), 639
in: J.SLACK, G.L.MILLS: Anomalous low density lipoproteins in familial hyperbetalipoproteinaemia.
Clin.chim.Acta 29 (197o), 15

151. MILLS,G.L., C.E.TAYLAUR, P.A.WILKINSON
An Analysis of the distribution of lipoprotein patters in healthy men and in patients with myocardial infarction.
Clin.chim.Acta 26 (1969), 67

152. MILLS,G.L., D.SEIDEL, P.ALAUPOVIC
Ultracentrifugal characterization of a lipoprotein occuring in obstructive jaundice.
Clin.chim.Acta 26 (1969), 239

153. MORRISON,L.M.
Diet in coronary atherosclerosis.
J.Amer.med.Ass. 173 (196o), 884

154. MYANT,N.B.
The thyroid and lipid metabolism.
in: Lipid Pharmacology
Ed.Paoletti, R., New York-London,
Elsevier Publishing Comp. 169, p.865

155. NERKING,J.
Über Fetteiweißverbindungen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 85 (19o1),33o

156. NOBLE,R.P.
Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel.
J.Lipid Res. 9 (1968), 693

157. NOBLE,R.P., F.T.HATCH, J.A.MAZRIMAS, F.T.LINDGREN, L.C.JENSEN, G.L.ADAMSON
Lipids 4 (1969), 55
in: Wollenweber,J., W.Kahlke: Vergleichende Untersuchungen der Lipoproteine des Serums mit der Agarosegel-Elektrophorese und der Disk-Elektrophorese in Polyacrylamid-Gel.
Clin.chim.Acta 29 (197o), 411

158. OLIVER;M.F.

The current status of ethylchlorophenoxyisobutyrate (Atromid S).

Progr.biochem.Pharmacol. 2 (1967), 315

159. ONCLEY,J.L.

Lipid protein interactions.
in: J.Folch-P, H.Bauer: Brain Lipids and Lipoproteins, and the Lencodystrophies.
Elsevier (Amst.) (1963), p.1

160. ONCLEY,J.L.

Lipoproteins.
in: Lipid Transport.
Ed.Meng,H.C., J.G.Coniglio, V.S.Lequire, G.V.Mann, J.M.Merill
Thomas,Springfield (III),(1964), p.7o

161. ONCLEY,J.L., N.R.HARVIE

Lipoproteins - A current perspecture of methods and concepts.

Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 3 (1969), 11o7

162. PHILLIPS,G.B.

zit.n.:Scanu,A.M.: Factors affecting lipoprotein metabolism
in: Advances in Lipid Research
Ed.Paoletti,R., D.Kritchevsky, Vol.3 (1965), p.63

163. PICARD,J., D.VEISSIERE

Abnormal serum lipoprotein in cholestasis: Identification and isolation.

Clin.chim.Acta 3o (197o), 149

164. POSTMA,T., J.A.P.STROES

Lipid screening in clinical chemistry.

Clin.chim.Acta 22 (1968), 569

165. PRIES,C., C.M.VAN GENT, H.BAES, M.K.POLANO, H.A.M.HULSMAN, A.QUERIDO
Primary hyperlipoproteinemia: The clinico-chemical classification of the most common types.
Clin.chim.Acta 19 (1968), 181

166. RAPP,W., W.KAHLKE
Lipoprotein-Elektrophorese in Agarosegel.
Clin.chim.Acta 19 (1968), 493

167. REAVEN,G.M., B.B.HILL, R.C.GROSS, J.W.FARQUHAR
Kinetics of triglyceride turnover of very low density hipoproteins of human plasma.
J.clin.Invest. 44 (1965), 1826

168. REAVEN,G.M., R.L.LERNER, M.P.STERN, J.W.FARQUHAR
Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.
J.clin.Invest. 46 (1967), 1756

169. REMMELL,P.S., M.P.CASEY, R.B.McGANDY, F.J.STARE
A dietary program to lower serum cholesterol.
J.Amer.diet.Ass. 54 (1969), 13

170. REMP,D., I.J.SCHATZ
Quantitation of paper elextrophoretic lipoprotein patterns.
Circulation 36 (Suppl.2) (1967), 33

171. RUSS,E.M., H.A.EDER, D.P.BARR
Protein-lipid relationships in human plasma. I. In normal individuals.
Amer.J.Med. 11 (1951), 468

172. RYAN,W.G., T.B.SCHWARTZ
Dynamics of plasma triglyceride turnover in man.
Metabolism 14 (1965), 1243

173. SABERIN,S.M., K.J.ISSELBACHER

Proteinsynthesis inhibition: Mechanism for the production of impaired fat adsorption.

Science 147 (1965), 1149

174. SACHS,L.

Statistische Methoden.

Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1968

175. SAILER,S., F.SANDHOFER, H.BRAUNSTEINER

Umsatzraten für freie Fettsäuren und Triglyzeride im Plasma bei essentieller Hyperlipämie.

Klin.Wschr. 44 (1966), 1032

176. SANBAR,S.S., P.ALAUPOVIC

Effect of urea on behavior of the protein moiety of human serum α-lipoproteins in solution.

Biochim.biophys.Acta (Amst.) 71 (1963), 235

177. SANDHOFER,F., K.BOLZANO, S.SAILER, H.BRAUNSTEINER

Über den Einbau von Plasmaglucose-Kohlenstoff in Plasmatriglyzeride bei Normalpersonen und Hypolipämikern.

Klin.Wschr. 46 (1968), 158

178. SCANU,A.M.

Factors affecting lipoprotein metabolism.

Advances in Lipid Research 3 (1965), 63
Ed.Paoletti,R., D.Kritschevsky
Academic Press New York-London

179. SCANU,A.M.

Forms of human serum high density lipoprotein protein.

J.Lipid Res. 7 (1966), 295

180. SCHAEFER,L.E.

Serum cholesterol-triglyceride-distribution in a "normal". New York City population.

Amer.J.Med. 37 (1964), 262

181. SCHATZ,I.J.
Classification of primary hyperlipidemia. Observations on 214 patients.
J.amer.med.Ass. 21o (1969), 7o1

182. SCHETTLER,G., M.EGGSTEIN, F.DIETRICH
Zur papierelektrophoretischen Bestimmung der Lipoproteine.
Klin.Wschr. 34 (1956), 684

183. SCHETTLER,G., W.KAHLKE, G.SCHLIERF
Essential hypercholesterolemia.
in: Lipid and Lipidoses,
Ed.Schettler,G. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1967, p.412

184. SCHETTLER, G., G.S.BOYD
Atherosclerosis.
Elsevier, Amsterdam 1969

185. SCHILLING,F.J., G.JCHRISTAKIS, N.J.BENNET, J.F.COYLE
Studies on serum cholesterol in 4244 man and women: An epidemiological and pathogenetic interpretation.
Amer.J.Publ.Hlth. 54 (1964), 461

186. SCHLIERF,G., W.KAHLKE
Die Therapie der primären Hyperlipidämien.
Dtsch.med.Wschr. 94 (1969), 329

187. SCHLIERF,G., W.KAHLKE, W.REINHEIMER
Langzeitbehandlung primärer Hyperlipidämien mit Clofibrat.
Fortschr.Med. 22-23 (197o), 9o7

188. SCHLIERF,G.
Diättherapie der Hyperlipidämien.
Dtsch.med.J. 23 (1972), 17

189. SCHMIDT,F.H., von DAHL,K.

Zur Methode der enzymatischen Neutralfett-Bestimmung in biologischem Material.

Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 6 (1968), 156

190. SCHÖNBECK,M., T.JAKOB, D.RISCH, C.WERNING, R.LÜTHY, M.KNOB, H.ROSENMUND, W.SIEGENTHALER

Serumlipide gesunder Menschen.

Med.Klin. 65 (197o), 644

191. SCHWANDT,P.

Die Hyperlipoproteinämien:
Bedeutung - Diagnose - Therapie.

Internist 12 (1971), 481

192. SCHWARTZKOPFF,W., S.THONIG, F.SORGE, H.HOFFMANN, B.KRÜGER, H.-J.DIEHL, H.SONDERKAMP

Hyperlipoproteinämien - ein Risikofaktor bei peripherer arterieller und koronarer Verschlußkrankheit.

Vortrag Symposion KH-arme Ernährung 1971, Erlangen

193. SCHWARTZKOPFF,W.

Therapie der Hyperlipoproteinämie-Typen IIa und IIb mit Dextro-Thyroxin oder mit alpha-Methyl-Thyroxin.

Vortrag 78.Tg.dtsch.Ges.inn.Med. 1972

194. SEEGERS,W., K.HIRSCHHORN

Incidence of hyperlipemia and hypercholesterolemia in an American college population.

Circulation 28 (1963), 673

195. SEIDEL,D.

Die Physiologie der Plasmalipoproteine.

Intern.Z.Klin.Pharmakol.,Ther.u.Toxikol.
Beiheft Fettstoffwechsel, 1969, S.33

196. SEIDEL,D., P.ALAUPOVIC, R.H.FURMAN

A lipoprotein characterizing obstructive jaundice.
J.clin.Invest. 48 (1969), 1211

197. SEIDEL,D., P.ALAUPOVIC, R.H.FURMAN
Fortschritte in der Analyse der Plasmalipoproteine.
Klin.Wschr. 48 (197o), 1

198. SEIDEL,D., H.GRETEN
Hyperlipoproteinaemie - Typ III.
Eine Möglichkeit zur immunologischen Diagnostik.
Clin.chim.Acta 3o (197o), 31

199. SEIDEL,D.
Plasmalipoproteine - Funktion und Charakterisierung.
in:G.Schettler: Fettstoffwechselstörungen,
Thieme-Verlag Stuttgart, 1971, S.24

200. SHORE,B.
C- and N-terminal amino acids of human serum lipoprpteins.
Arch.Biochem. 71 (1957), 1

201. SHORE,B., V.SHORE
Some physical and chemical studies on two polypeptid components of high-density lipoproteins of human serum.
Biochemistry 7 (1968), 3396

202. SHORE,B., V.SHORE
Isolation and characterization of polypeptides of human serum lipoproteins.
Biochemistry 8 (1969), 451o

203. SLACK,J.
Risk of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states.
Lancet/II (1969), 138o

204. SLACK,J., G.L.MILLS
Anomalous low density lipoproteins in familial hyperbetalipoproteinemia.
Clin.cheim.Acta 29 (197o), 15

205. STAMLER,J., D.M.BERKSON, Q.D.JOUNG, H.A.LINDBERG, Y.HALL, L.MOJONNIER, S.L.ANDELMAN

Diet and serum lipids in atherosclerotic coronary heart disease - Etiologic and preventive considerations.

Med.Clin.N.Amer. 47 (1963), 3

206. STAMLER,J.

Lectures on preventive cardiology.

Grune u.Stratton, New York 1967

207. STAMLER,J., D.M.BERKSON, H.A.LINDBERG, Y.HALL, W.MILLER, L.MOJONNIER, M.LEVINSON, D.B.COHEN, Q.D.YOUNG

Coronary risk factors: Their impact, and their therapy in the prevention of coronary heart disease.

Med.Clin.N.Amer. 5o (1966), 229

208. STEIN,G., Y.STEIN, D.S.GOODMAN, N.H.FIDGE

The metabolism of chylomicron ester in rat liver.

J.cell.Biol. 43 (1969), 41o

209. STRISOWER,E.H.

The response of hyperlipoproteinemias to Atromid and ethyl chlorophenoxyisobutyrate.

J.Atheroscler. Res. 3 (1963), 445

210. SWAHN,B.

Studies on blood lipids.

Scand.J.clin.Lab.Invest. 5,Suppl.9, (1953), 7

211. TAMPLIN,A.R., R.K.TANDY

J.Appl.Physiol. 15 (196o), 145

212. VERGANI,C., G.VECCHI, P.V.AGOSTRONI

Plasma lipoprotein distribution in normal children and adults of different ages.
in: Protides of the Biological Fluids
Ed.Peeters H., Pergamon Press,Oxford, Vol 19
(1971), p.2o5

213. VOGEL,W.C., E.L.BIERMAN
Correlation between post-heparin lipase and phospholipase activities in human plasma.
Lipids 4 (197o), 385

214. WATSON,D.
Clin.chim.Acta 5 (195o), 637
zit.nach: Englhardt,A.: Analyse und diagnostische Bedeutung der Plasmalipide.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 2o6

215. WESSLER,S., L.A.AVIOLI
Classification and management of familial hyperlipoproteinemia.
J.Amer.med.Ass. 2o7)1969), 929

216. WILSON,J.D., C.A.LINDSEY, J.M.DIETSCHY
Influence of dietary cholesterol on cholesterol metabolism.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 149 (1968), 8o8

217. WINDMUELLER,H.G., R.I.LEVY
Total inhibition of hepatic ß-lipoprotein production in the rat by orotic acid.
J.biol.Chem. 242 (1967), 2246

218. WINDMUELLER,H.G., R.I.LEVY
Production of ß-lipoproteins by intestine in the rat.
J.biol.Chem. 243 (1968), 4878

219. WINKELMAN,J., F.A.IBBOTT
Studies on the phenotyping of hyperlipoproteinemias. Evaluation of paper electrophoresis technique.
Clin.chim..Acta 26 (1969), 25

220. WINKELMAN,J., F.A.IBBOTT, Ch.SOBEL, D.R.WYBENGA
Studies on the phenotyping of hyperlipoproteinemias. Evaluation of cellulose acetate technique and comparison with paper electrophoresis.
Clin.chim.Acta 26 (1969), 33

221. WINKELMAN,J., D.R.WYBENGA, F.IBBOTT
Quantitation of lipoprotein components in the phenotyping of hyperlipoproteinemias.
Clin.chim.Acta, 27 (197o), 181

222. WOLLENWEBER,J.
Hyperlipoproteinämien und Gefäßerkrankungen.
Diagnostik 5 (1972), 358

223. WOLLENWEBER,J., H.WOHLENBERG, Ch.SCHLIERF
Zur Häufigkeit primärer und sekundärer Hyperlipoproteinämien.
78.Tg.Dtsch.Ges.inn.Med. 1972

224. ZÖLLNER,N.
Die Normalwerte der Plasmalipoide.
Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), 386

225. ZÖLLNER,N., K.KIRSCH
Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsame Sulphophosphovanillin-Reaktion.
Z.ges.exp.Med. 135 (1962), 545

226. ZÖLLNER,N., M.GUDENZ
Behandlung der Hypercholesterinämie mit Beta-Pyridyl-Carbinol. I.Biochemie und klinische Ergebnisse.
Med.Klin. 61 (2o36) 1966

227. ZÖLLNER,N., SCHMIDT-GARVE,H.J., G.WOLFRAM
Behandlung der Hypercholesterinämie mit Beta-Pyridylcarbinol. III.Erfolge einer fünfjährigen Dauerbehandlung.
Med.Klin. 66 (1971), 474

Herrn Prof.Dr.W. S c h w a r t z k o p f f möchte ich für die Anleitung und Aufgabenstellung danken. Durch sein Interesse und seine Opfer an Zeit, durch seine liebenswürdigen wie auch nachdrücklichen Ermahnungen und seine Geduld war es mir möglich, diese Arbeit zu beenden.

Nicht weniger herzlich geht mein Dank an die Damen M ü l l e r, P e r n e und B r i n k m a n n, die mich fürsorglich in ihre Laborgemeinschaft aufnahmen, mich das Pipettieren lehrten und manche Tränen (wegen der Essigsäuredämpfe) bei der Ausführung der Lipidelektrophoresen weinten.

Frau Wolf sei gedankt wegen ihrer humorvollen Unerschrockenheit, mit der sie diese Arbeit tippte.

Lebenslauf

Am 31.1.1945 wurde ich als erster Sohn des Kaufmanns Gerhard Dammer in Neuenkirchen (Krs.Ueckermünde) geboren.
Ostern 1951 erfolgte meine Einschulung in Kaldenkirchen.
Ab 1955 besuchte ich das Max-Planck-Gymnasium in Gelsenkirchen-Buer und legte dort 1964 meine Reiseprüfung im neusprachlichen Zweig ab.
Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin; nach den ärztlichen Vorprüfungen im Herbst 1966 erfolgten nach einem Semester in Innsbruck drei Semester an der Universität Hamburg. Danach setzte ich das Studium in Berlin fort, wo ich im Frühjahr 197o das Staatsexamen ablegte.
Nach Abschluß der Medizinalassistentenzeit bin ich seit Herbst 1971 in der Kinderklinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin tätig.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98